



UNIVERSITÀ DI PISA

DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE
NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA
Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

Epidemiologia delle iponatremie nel reparto di Medicina
d'Urgenza: impatto sulla degenza media.

RELATORE

Chiar.mo Prof. Franco Carmassi

CANDIDATO

Francesca Vinciguerra

Anno Accademico 2014/2015

RIASSUNTO

Il Na^+ è il principale catione extracellulare, con concentrazione plasmatica di 137-145 mEq/l. Si definisce iponatremia una concentrazione plasmatica di $\text{Na}^+ < 135$ mEq/l.

L'iponatremia è presente nel 15% - 30% dei pazienti ospedalizzati sia acuti che cronici, pertanto è considerata il più comune disordine elettrolitico incontrato nella pratica clinica. E' noto da tempo che vi sia una stretta associazione tra la presenza di iponatremia e l'aumento di morbilità e mortalità nei pazienti ospedalizzati. Praticamente in ogni stato di malattia esaminato fino ad oggi, la presenza di iponatremia è un fattore di rischio indipendente per una maggiore mortalità.

Considerata l'ampia varietà di eziologie che portano allo sviluppo di iponatremie, una diagnosi eziologica definitiva non è sempre possibile al momento della visita iniziale.

Parte del lavoro di questa tesi è stato quello di valutare l'epidemiologia delle iponatremie nel reparto di medicina d'urgenza. Sono stati selezionati pazienti ricoverati per squilibri idroelettrolitici (sindrome ipoosmolale e/o iponatremia) e con una sodiemia ≤ 130 mEq/L. Dall'analisi condotta è emerso che il 34,48% dei pazienti presentava iponatremia farmaco-indotta, il 32,56% sviluppava un'iposodiemia nell'ambito di patologie croniche quali scompenso cardiaco e neoplasie. I restanti pazienti venivano ricoverati per iponatremia sviluppatasi in seguito ad eventi acuti quali polmoniti 18,60%, accidenti cerebrali 6,98% o altre cause acute 6,98%.

Valutando i tempi di degenza medi dei pazienti è emerso che i pazienti con iponatremia farmaco-indotta, in particolare sviluppatasi in seguito a uso di farmaci psicotropi e anticonvulsivanti piuttosto che diuretici, avevano degenze significativamente maggiori rispetto a tutti gli altri pazienti iposodiemici.

Questo studio vuole quindi mettere in risalto come un più accurato follow-up dei pazienti a rischio potrebbe ridurre il numero dei ricoveri inappropriati i quali hanno dimostrato anche tempi di degenza e impiego di risorse sanitarie maggiori.

INDICE

1. OSMOLALITÀ E CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI SODIO

1.1 Distribuzione dei liquidi corporei	5
1.2. Ione Sodio	6
1.3. Osmolalità plasmatica	7

2. OMEOSTASI IDROELETTROLITICA

2.1. Sistema renina-angiotensina-aldosterone	9
2.1.1. Renina	9
2.1.2. Angiotensina II.....	10
2.1.3. Aldosterone	11
2.2. ADH	12
2.2.1. Azioni dell'ADH	13
2.2.2. ADH e osmolalità	15

3. IPONATREMIA

3.1. Prevalenza ed incidenza	17
3.2. Outcome dei pazienti iponatriemici	18

4. CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI DELLE IPONATREMIE

4.1. Iponatremie isotoniche	22
4.2. Iponatremie ipertoniche	22
4.3. Iponatremie ipotoniche	23
4.3.1. Iponatremie ipotoniche ipovolemiche	23
4.3.2. Iponatremie ipotoniche ipervolemiche	26
4.3.3. Iponatremie ipotoniche euvolemiche	29

5. RUOLO DEI FARMACI NELLO SVILUPPO DELL'IPONATREMIA	
5.1. I farmaci che influenzano l'omeostasi di sodio e acqua	34
5.2. Farmaci che influenzano l'omeostasi idrica	35
5.2.1. Farmaci che aumentano la secrezione centrale di ADH	36
5.2.2. Farmaci che potenziano l'effetto dell'ADH a livello renale	38
5.2.3. Farmaci che resettano l'omeostasi abbassando la soglia di secrezione dell'ADH ...	39
5.3. Farmaci ad azione antidiuretica propria	39
5.4. Iponatremia da diluizione	39
5.5. Cause rare di iponatremia farmaco-indotta	40
 6. SINTOMATOLOGIA DELL'IPONATREMIA	
6.1. Sintomatologia neurologica	42
6.2. Complicanze a lungo termine	42
 7. TERAPIA	
7.1. Demielinizzazione osmotica	44
7.2. Principi di trattamento	46
7.2.1. Deplezione vera di volume	46
7.2.2. Stati edematosi	46
7.2.3. Stati euvolemici	47
7.2.4. Iponatremia acuta e cronica	47
 8. SCOPO DELLA TESI	50
 9. MATERIALI E METODI	51
 10. RISULTATI E DISCUSSIONI	53
 11. CONCLUSIONI	61
 12. BIBLIOGRAFIA	62

1. OSMOLALITÀ E CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI SODIO

1.1. Distribuzione dei liquidi corporei

I liquidi corporei totali, che costituiscono circa il 60% del peso secco degli uomini e il 50% del peso secco delle donne, sono distribuiti in tre compartimenti principali: il compartimento intracellulare, lo spazio interstiziale ed infine lo spazio intravascolare.

Il 60% dell'acqua corporea totale è contenuto nel compartimento intracellulare; il restante 40% è contenuto nel compartimento extracellulare, costituito dallo spazio interstiziale e dallo spazio intravascolare¹.

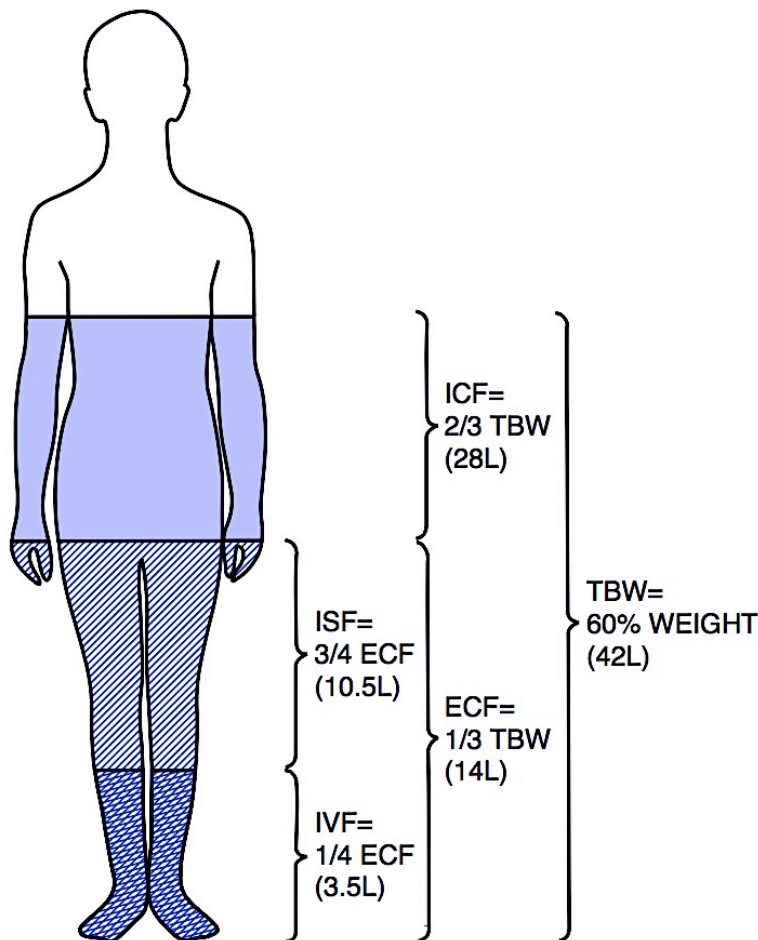


Fig. 1. Tratta da Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 17(4): 471-503.

Rappresentazione schematica della distribuzione dei liquidi corporei in un uomo adulto di 70 Kg di peso corporeo. TBW=total body water; ICF=intracellular fluid; ECF=extracellular fluid; ISF=interstitial fluid; IVF=intravascular fluid.

Nel liquido sono contenuti ioni, quali sodio, potassio, cloro, bicarbonato, magnesio e fosfato e sostanze nutrienti per le cellule, tra cui ossigeno, glucosio, acidi grassi e amminoacidi².

La quantità di acqua presente nel nostro organismo è mantenuta pressoché costante poiché, in condizioni normali, esiste un bilancio tra introito netto ed escrezione. Gli introiti di acqua avvengono principalmente attraverso l'assunzione di bevande ed alimenti e in seguito ai processi metabolici dell'organismo. L'escrezione di liquidi si verifica invece attraverso il tratto gastroenterico, la cute, l'apparato respiratorio e le urine.

L'escrezione urinaria è il mezzo principale con il quale l'organismo mantiene l'equilibrio tra assunzione e perdita di acqua.

L'acqua può attraversare liberamente quasi tutte le membrane cellulari; di conseguenza i liquidi corporei sono in equilibrio osmotico dato che l'osmolalità del liquido intracellulare è identica a quella del liquido extracellulare¹.

Le molecole di acqua diffondono attraverso le membrane spostandosi dall'area a minor concentrazione di soluti verso l'area a maggior concentrazione di soluti.

I fattori principali che condizionano la distribuzione di acqua nell'organismo sono le forze osmotiche, in particolar modo la pressione osmotica. Essa è proporzionale al numero di particelle per unità di volume del solvente, mentre non è influenzata né dalla valenza, né dal peso delle particelle di soluto.

1.2. Ione sodio

In ciascuno dei tre compartimenti del nostro organismo è possibile individuare un soluto principale in grado di agire come forza osmotica, permettendo di trattenere liquidi.

Il Na^+ è il principale catione extracellulare, con concentrazione plasmatica di 137-145 mEq/l; il K^+ è maggiormente rappresentato in sede intracellulare, con concentrazione plasmatica di 3,5-5 mEq/l¹.

La membrana cellulare è permeabile sia al Na^+ che al K^+ , tuttavia, grazie all'azione della pompa $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasi}$ dipendente, questi due ioni rimangono confinati nei due rispettivi compartimenti. La pompa $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasi}$ dipendente espelle tre ioni Na^+ all'esterno della cellula e pompa all'interno della stessa due ioni K^+ .

Pertanto Na^+ e K^+ sono in grado di agire come sostanze osmoticamente attive.

Questi due cationi sono i principali responsabili dell'osmolalità intracellulare ed extracellulare e grazie al passaggio di acqua attraverso la membrana cellulare, completamente permeabile a questo solvente, i due compartimenti risultano in equilibrio osmotico.

Se si determina un gradiente osmotico, l'acqua tenderà a spostarsi dal compartimento a minore concentrazione verso quello a maggior concentrazione osmotica fino a quando le pressioni non si saranno riequilibrate³.

Il passaggio di liquido attraverso la membrana è un processo che avviene molto rapidamente, ogni qualvolta si verificano cambiamenti, anche relativamente piccoli, nelle concentrazioni delle osmoli efficaci². Tutto ciò può causare grandi modificazioni nel volume della cellula, le quali stanno alla base degli effetti patologici correlati agli squilibri idroelettrolitici.

1.3. Osmolalità plasmatica

L'osmolalità è la concentrazione di una soluzione espressa in osmoli per chilogrammo di acqua, pertanto l'osmolalità plasmatica è determinata dal numero di particelle disciolte per chilogrammo di plasma.

Tali particelle sono:

- Na^+ : presente soprattutto come sali di sodio (NaCl e bicarbonato di Na^+)
- Glucosio
- Urea

L'osmolalità plasmatica può essere così calcolata:

$$P_{\text{osm}} = 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmatica} + [\text{Glucosio}]/18 + \text{BUN}/2,8$$

$$P_{\text{osm}} = 275 - 290 \text{ mOsm/kg}$$

(Dove 2 riflette il contributo osmotico degli anioni che si legano al Na^+ e 18 e 2,8 rappresentano rispettivamente i fattori di conversione della concentrazione plasmatica di glucosio e della BUN dall'unità di misura dei mg/dl in mmol/l).

L'urea tuttavia non è una molecola osmoticamente attiva, potendo attraversare liberamente le membrane e riequilibrandosi nei liquidi corporei totali. L'urea non contribuisce quindi a trattenere acqua nello spazio extracellulare, pertanto, pur contribuendo all'osmolalità plasmatica assoluta, non contribuisce a quella effettiva.

$$P_{\text{osm}} \text{ effettiva} = 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmatica} + [\text{Glucosio}]/18$$

Il glucosio in condizioni normali fornisce un contributo di sole 5 mOsm/kg all'osmolalità plasmatica. Quindi la precedente equazione può essere così semplificata:

$$P_{\text{osm}} \text{ effettiva} = 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmatica}$$

$$P_{\text{osm}} \text{ effettiva} = 270 - 285 \text{ mOsm/Kg}$$

I sali di Na^+ costituiscono le principali sostanze osmoticamente attive nel plasma, in quanto l'effetto prodotto dagli altri ioni come glucosio ed urea è decisamente minore. Quindi, nella maggior parte dei casi, la concentrazione plasmatica di Na^+ è un indice dell'osmolalità plasmatica¹; in accordo col fatto che i sali di Na^+ sono i principali responsabili dell'osmolalità extracellulare.

2. OMEOSTASI IDROELETTRolitica

2.1. Sistema renina-angiotensina-aldosterone

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone è di fondamentale importanza nella regolazione delle funzioni di filtrazione, riassorbimento ed escrezione dei nefroni.

Tali ormoni svolgono un ruolo importante nel mantenimento del bilancio idroelettrolitico, perché permettono una regolazione selettiva della velocità di escrezione dell'acqua e dei diversi soluti¹.

2.1.1. Renina

La renina è un enzima proteolitico prodotto principalmente dalle cellule iuxtaglomerulari presenti a livello dell'arteriola afferente di ciascun glomerulo renale. Queste cellule specializzate inizialmente sintetizzano prorenina, la quale sarà in seguito convertita in renina attiva, che verrà immagazzinata e secreta in granuli di secrezione^{4,5}.

I principali stimoli per la secrezione e sintesi di renina sono rappresentati dall'attività del sistema nervoso simpatico, ma soprattutto, dalle condizioni di ipoperfusione renale, conseguenti ad ipotensione o a deplezione di volume. Nel soggetto sano le variazioni del volume extracellulare sono fortemente correlate all'introduzione di Na^+ con la dieta: uno scarso apporto di sodio porta ad una riduzione del volume extracellulare e stimola la produzione di renina. Da ciò si evince come il Na^+ sia il fattore che incide maggiormente sulla secrezione di renina.

Le variazioni di volume che indurranno modificazioni nella secrezione di renina possono essere avvertite a livello di uno o più dei seguenti siti:

- Nella parete dell'arteriola afferente, dove sono presenti barocettori che vengono stimolati dalla riduzione pressoria conseguente all'ipoperfusione renale.
- A livello cardiaco ed arterioso, dove sono situati barocettori che regolano l'attività simpatica e le concentrazioni di catecolamine in circolo^{6,7}.
- Nella porzione iniziale del tubulo distale del nefrone, dove sono localizzate le cellule della macula densa che sembrano essere attivate dalla ridotta concentrazione di Cl^- nei liquidi che arrivano a tale livello^{8,9}.

L'adenosina e le PGE_2 contribuiscono inoltre al meccanismo tramite il quale la macula densa modifica la secrezione di renina. L'adenosina inibisce la secrezione di renina ogni qualvolta alla macula densa arriva una quantità aumentata di NaCl . Le PGE_2 inducono un aumento della produzione di renina quando il carico di NaCl alla macula densa risulta diminuito, come negli stati ipovolemici.

Una volta in circolo, l'enzima renina, inizia una serie di modificazioni che coinvolgono inizialmente l'angiotensinogeno, substrato reninico, il quale è convertito in angiotensina I. Quest'ultima viene convertita in angiotensina II mediante una reazione catalizzata dall'enzima di conversione ACE, presente principalmente a livello polmonare ma anche a livello sistemico nelle cellule endoteliali dei vasi, nel glomerulo, nel surrene e nell'encefalo¹⁰⁻¹²

2.1.2. Angiotensina II

L'angiotensina II svolge un ruolo fondamentale nell'emodinamica sistemica, mediante la ritenzione di acqua e sodio e mediante la vasocostrizione; inoltre regola la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ed il flusso plasmatico renale.

L'effetto dell'angiotensina II sulla GFR e il flusso plasmatico renale è dovuto all'azione di vasocostrizione delle arteriole glomerulari, afferente ed efferente, e dell'arteria interlobulare. La riduzione del flusso ematico renale e l'aumento della pressione idrostatica capillare glomerulare sono conseguenti all'effetto vasocostrittore dell'ormone e permettono di mantenere un'adeguata GFR nelle condizioni di ipotensione.

L'angiotensina II ha un importante ruolo nel mantenimento della pressione arteriosa. Questo effetto è garantito dalla sua azione sulla muscolatura liscia vasale che stimola un aumento delle resistenze vascolari a livello sistemico.

Grazie alla sua azione sulla ritenzione idrosalina determina un aumento del volume plasmatico. Tutto ciò avviene attraverso due principali meccanismi:

- Un meccanismo diretto, che promuove il riassorbimento di Na^+ nel tubulo prossimale in seguito all'attivazione del controtrasportatore Na^+-H^+ , localizzato sul versante luminale delle cellule tubulari.

- Un meccanismo indiretto, che promuove il riassorbimento di Na^+ nel tubulo collettore corticale, come risposta all'aumento della secrezione di aldosterone.

2.1.3. Aldosterone

L'aldosterone è un ormone secreto nella zona glomerulare del surrene. I principali stimoli per la sua secrezione sono rappresentati dall'aumento della concentrazione plasmatica di K^+ , dall'ACTH (ormone adrenocorticotropo), ma soprattutto è di nostro interesse lo stimolo secretorio mediato da un aumento dell'attività del sistema renina-angiotensina e dall'iponatremia.

L'azione dell'aldosterone si esplica principalmente a livello del nefrone distale, nel segmento di connessione e nelle cellule principali dei tubuli collettori corticali e midollari^{13,14} dove stimola il riassorbimento di Na^+ e Cl^- e la secrezione di K^+ e H^+ .

Dopo aver raggiunto il citosol delle cellule tubulari si lega ad uno specifico recettore che, mediante attivazione della trascrizione di RNA messaggero e ribosomiale, gli permette di svolgere la sua attività. Tale attività sembra essere conseguente ad un aumento del numero dei canali per il Na^+ e per il K^+ aperti sulla membrana luminale e ad un aumento dell'attività della pompa Na^+/K^+ -ATPasi dipendente sulla membrana basolaterale.

L'aldosterone agisce anche a livello del sistema nervoso aumentando la sensazione di sete e l'ingestione di cibi salati. Infine facilita il rilascio di ADH.

2.2. ADH

L'ormone antidiuretico (ADH) è sintetizzato dai neuroni magnocellulari ipotalamici siti nel nucleo sopraottico e nel nucleo paraventricolare. Tali nuclei sintetizzano anche ossitocina; nello specifico l'ADH è prodotto principalmente dal nucleo sopraottico mentre l'ossitocina da quello paraventricolare.

Dopo essere stato sintetizzato ed immagazzinato in granuli di secrezione, l'ADH viene trasportato nell'ipofisi posteriore attraverso delle terminazioni nervose passanti per il peduncolo ipofisario, tramite delle proteine carrier dette neurofisine che lo veicolano.

Le terminazioni nervose, a bottone e ripiene di granuli secretori, decorrono lungo la parete dei capillari nei quali riversano l'ormone e finiscono nella neuroipofisi.

Quando sopraggiungono degli impulsi nervosi l'ormone è immediatamente trasportato al di fuori delle terminazioni, tramite esocitosi, è assorbito dai capillari adiacenti e da qui poi nella circolazione sistemica.

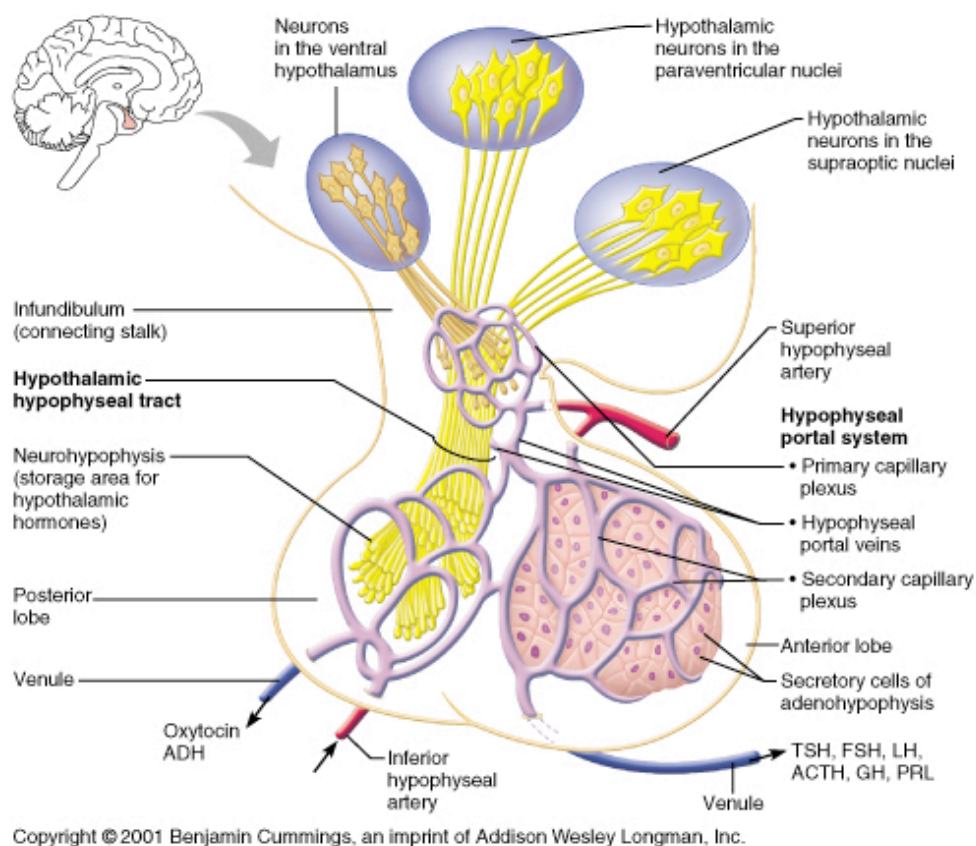
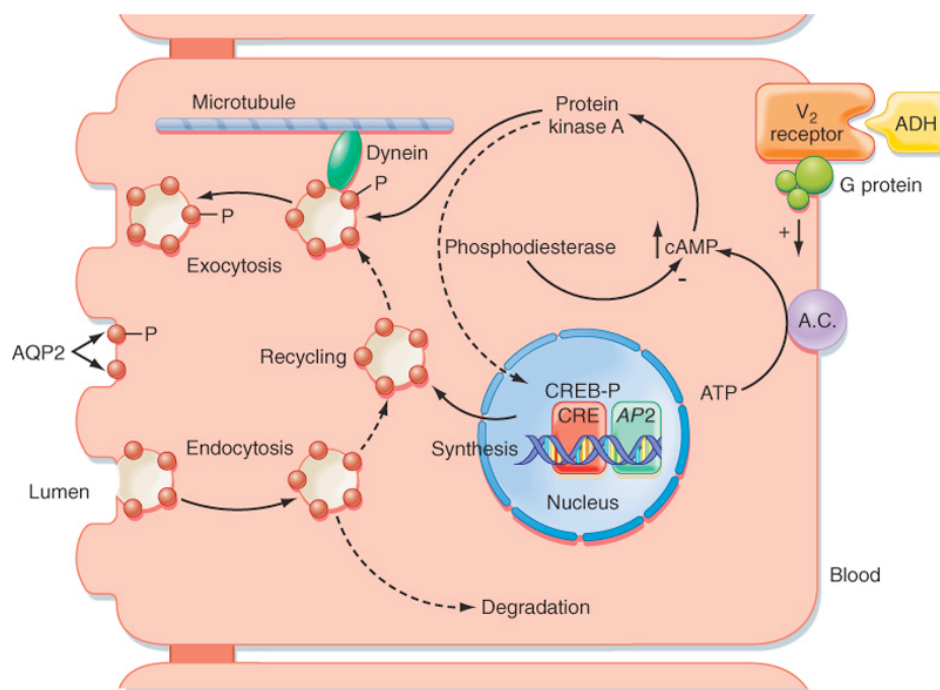


Fig. 2. Tratta da Berne e Levy Physiology

2.2.1. Azioni dell'ADH

L'ADH è definito ormone antidiuretico, poiché induce una riduzione dell'escrezione di acqua da parte dei reni, favorendone il riassorbimento. L'ADH ha anche altre importanti funzioni sia a livello renale, dove stimola il riassorbimento di Na^+ e la secrezione di K^+ e $\text{H}^{15,16}$, incrementa le resistenze vascolari legandosi ai recettori V_1 e stimola la produzione di prostaglandine, che a livello extrarenale mediante regolazione della secrezione di cortisolo, fattore VIII e fattore di von Willebrand della coagulazione. La riduzione dell'escrezione di acqua libera è tuttavia l'effetto principale di questo ormone. A livello renale l'ADH si lega a specifici recettori V_2 (V_2R) nella porzione terminale dei tubuli distali, nei tubuli e nei dotti collettori, aumentando la sintesi di AMPc e attivando le proteinchinasi. Questo stimola la traslocazione dell'acquaporina-2 (AQP-2) sul lato luminale della membrana cellulare che permette il passaggio di acqua nelle cellule seguendo un gradiente osmotico favorevole¹⁷. Le acquaporine, fondendosi con la membrana, formano dei canali per l'acqua che permettono la sua rapida diffusione per via transcellulare. L'aumento della permeabilità all'acqua conseguente all'azione dell'ADH si verifica soprattutto nelle cellule principali e non nelle cellule intercalate¹⁸.



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Fig. 3. Tratta da Berne e Levy Physiology

La secrezione di ADH è controllata dalla concentrazione osmotica dei liquidi extracellulari. In vicinanza dell'ipotalamo, a livello dell'organo vasculosum, localizzato nella parete anterolaterale del terzo ventricolo, esistono degli osmocettori, neuroni modificati con funzione recettoriale. La localizzazione di questi osmocettori fu dimostrata da Verney¹⁹ il quale, mediante esperimenti in cui infondeva soluzione salina ipertonica nell'arteria carotidea e nell'arteria femorale, provò che l'aumento della P_{osm} locale, non di quella sistemica, a livello carotideo, ma non a livello femorale, aumentava la secrezione di ADH e la ritenzione idrica²⁰.

Quando il liquido extracellulare diventa troppo concentrato l'acqua fuoriesce per osmosi dalla cellula osmocettrice, che si riduce di volume. Questo dà origine ad appropriati segnali nell'ipotalamo che stimolano una maggior secrezione di ADH. Generalmente la concentrazione plasmatica di Na^+ è il principale fattore osmotico che stimola la secrezione di ADH, questo perché il sodio è la principale osmole extracellulare²¹.

L'incremento dei livelli dell'ormone determina il riassorbimento di grandi quantità di acqua e l'urina risulta concentrata. Aumenti cronici dei livelli di vasopressina aumentano la sintesi di AQP-2 stimolando la trascrizione del gene che codifica per essa e determinando un eccessivo riassorbimento di acqua.

Al contrario se il liquido extracellulare è troppo diluito l'acqua si trasferisce per osmosi all'interno della cellula, che aumenta di dimensione ed invia segnali che inibiscono la sintesi di ADH. Una diminuzione della concentrazione dell'ormone riduce la permeabilità all'acqua, determinando l'escrezione di urine ipotoniche.

L'ADH a concentrazioni più elevate ha un effetto vasocostrittore molto potente sulle arteriole dei distretti corporei, determinando un forte innalzamento della pressione arteriosa. Infatti uno degli stimoli che provoca una secrezione molto intensa di ADH è la diminuzione del volume ematico. Nei pazienti con deplezione di volume effettivo circolante si possono ritrovare elevate concentrazioni di ADH, anche in presenza di una osmolalità ridotta²²⁻²⁴. I barocettori carotidei, in misura maggiore, ma anche quelli polmonari e aortici agiscono indirettamente come recettori di volume stimolando la secrezione di ADH quando la pressione arteriosa media si riduce.

Pressione arteriosa media = gittata cardiaca X resistenza vascolare sistemica

Un'iniziale caduta della gittata cardiaca determina riduzione della pressione arteriosa. Questa riduzione stimola i barocettori che, a loro volta, inducono modificazioni sulla secrezione di ADH. Tuttavia le modificazioni della volemia, a differenza di quelle dell'osmolalità, devono essere cospicue affinché avvenga un aumento del rilascio di vasopressina. Quando il volume circolante diminuisce del 15-20% la secrezione ormonale aumenta anche di 20-50 volte.

Gli atri invece possiedono dei recettori di stiramento che, se stimolati da un eccessivo riempimento, inviano segnali inibitori all'encefalo per inibire la secrezione di ADH. Invece quando il riempimento è ridotto e non vengono stimolati, inviano messaggi stimolanti la secrezione di ADH.

Variazioni dell'osmolalità e del volume agiscono quindi sulla secrezione di ADH, stimolando le cellule magnocellulari ipotalamiche^{21,22}. La conoscenza di tali rapporti è di fondamentale importanza nella pratica clinica. Per esempio, sarà semplice capire come, in quelle condizioni di ipervolemia in cui ho una riduzione del volume effettivo circolante, può verificarsi una condizione di iponatremia²¹.

2.2.2. ADH e osmolalità

In un soggetto normale l'osmolalità plasmatica ha valori compresi tra 270-285 mOsm/kg. Quando si raggiungono valori di 280-290 mOsm/kg viene stimolata la secrezione di ADH^{1,25}.

Di maggiore interesse, nel nostro caso, sono le condizioni in cui ho una riduzione dell'osmolalità. In queste circostanze si verifica una diminuzione della secrezione e della sintesi di vasopressina^{26,27}. Di conseguenza si riduce il riassorbimento di acqua da parte dei dotti collettori e vengono escrete urine ipotoniche, così l'acqua in eccesso viene eliminata e l'osmolalità plasmatica torna a livelli normali.

La secrezione di ADH cessa quando l'osmolalità plasmatica scende al di sotto di 275 mOsm/kg, corrispondenti ad una sodiemia $< 135 \text{ mEq/l}^1$.

Da ciò si evince che una iponatremia conseguente a ritenzione idrica si verifica solo in seguito ad un difetto di escrezione renale, eccezion fatta per i pazienti affetti da polidipsia primaria poiché le capacità escrettrici renali non possono compensare le grandi quantità di acqua che questi pazienti assumono quotidianamente.

Infatti quasi tutti i pazienti con iponatremia presentano un eccesso di ADH²⁸, per inappropriata secrezione (SIADH) o deplezione del volume effettivo circolante (scompenso cardiaco e cirrosi).

3. IPONATREMIA

Si definisce iponatremia una concentrazione plasmatica di $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$, con un range di normalità di 135-145 mEq/L.

Iponatremie severe sono quelle con una sodiemia inferiore a 125 mEq/L.

3.1. Prevalenza ed incidenza

L'iponatremia è presente nel 15% - 30% dei pazienti ospedalizzati sia acuti che cronici²⁹, pertanto è considerata il più comune disordine elettrolitico incontrato nella pratica clinica²⁸. La frequenza di questo disordine è tuttavia determinata da differenti fattori, tra i quali la definizione stessa di iponatremia, l'età della popolazione considerata e le patologie dei diversi pazienti.

Alcuni trials hanno evidenziato che l'incidenza dell'iponatremia in pazienti con scompenso cardiaco è del 27%^{30,31}, tuttavia questa aumenta notevolmente, raggiungendo il 50%, se si considerano i pazienti che hanno cirrosi epatica ed ascite³².

Studi più recenti, che hanno analizzato l'outcome di un ampio numero di pazienti con iposodiemia, hanno proposto di rivedere la definizione di iponatremia come una concentrazione plasmatica di $\text{Na}^+ < 138 \text{ mEq/L}$ perché a questo livello si ha un incremento significativo della mortalità. Usando questa definizione, l'incidenza di iponatremia nei pazienti ospedalizzati aumenta fino al 38%³³.

L'incidenza dei pazienti iposodiemici diminuisce all'1%-4% quando si considerano solamente i pazienti che hanno una sodiemia $< 130 \text{ mEq/L}$ ^{34,35}, valore a cui si verificano casi clinicamente più significativi.

Anche con questi criteri più restrittivi, l'incidenza di iponatremia è del 7%-53% se si considerano i pazienti geriatrici³⁶.

Reports di molti studi hanno evidenziato una percentuale elevata di iponatremia iatrogena o acquisita in ospedale che raggiunge il 40%-75% dei pazienti studiati³⁷.

3.2. Outcome dei pazienti iponatriemici

E' noto da tempo che vi sia una stretta associazione tra la presenza di iponatremia e l'aumento di morbidità e mortalità nei pazienti ospedalizzati. L'alto tasso di mortalità nei pazienti con iposodiemia acuta è conseguente all'edema cerebrale, indotto dalla condizione ipoosmolale che si viene a creare.

L'iponatremia è stata associata ad esiti clinici peggiori considerando tutti i reparti ospedalieri: quelli di medicina generale così come quelli ad intensità di cure.

In uno studio di 4123 pazienti con età uguale o maggiore ai 65 anni, ricoverati in un ospedale di comunità, è stato dimostrato che il 3,5% aveva iponatremia clinicamente significativa ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/l}$) al momento del ricovero. Quando questi pazienti sono stati confrontati con pazienti che avevano una sodiemia normale, è stato dimostrato che quelli con livelli di Na^+ bassi avevano doppia probabilità di morire durante la degenza (rischio relativo [RR] 1,95; $p < 0,05$)³⁸.

In un altro studio, durato cinque anni, nel quale sono stati reclutati 2.188 pazienti ricoverati in un reparto di terapia intensiva, il 13,7% aveva iponatremia. Il tasso globale di mortalità ospedaliera tra tutti i pazienti in terapia intensiva è stato del 37,7%. Tuttavia, nei pazienti con una grave iponatremia ($\text{Na}^+ < 125 \text{ mmol/l}$) è più che raddoppiato il rischio di mortalità ospedaliera (RR 2,10; $p < 0,001$)³⁹.

Il più grande studio svolto sulla popolazione adulta ha incluso 53,236 pazienti, ricoverati in centro universitario. Tale studio è durato 7 anni e ha dimostrato che, sia i pazienti ricoverati per iposodiemia, sia quelli che hanno sviluppato un'iposodiemia durante la degenza, sono associati ad un aumento della mortalità ospedaliera ma anche ad una degenza più protratta. Tale associazione tendeva ad aumentare all'aumentare della gravità dell'iponatremia, anche se altre analisi suggeriscono che la mortalità non può progressivamente aumentare quando il Na^+ scende a livelli bassissimi⁴⁰.

Studi recenti hanno dimostrato che l'iponatremia preoperatoria è un marcatore indipendente per complicanze perioperatorie, tra cui un aumento della morbidità e della mortalità nei 30 giorni dopo l'intervento⁴¹.

Praticamente in ogni stato di malattia esaminato fino ad oggi, la presenza di iponatremia è un fattore di rischio indipendente per una maggiore mortalità²⁹.

Anche nei pazienti classificati come asintomatici, in virtù di un normale esame neurologico, è stato dimostrato che l'iposodiemia cronica è responsabile di un outcome peggiore.

In uno studio, i pazienti con iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) hanno dimostrato una significativa instabilità posturale risoltasi con la correzione della sodiemia⁴². Il significato funzionale di tale instabilità è stato illustrato con uno studio caso-controllo di 122 pazienti con iponatremia di differente gravità, tutti giudicati "asintomatici" al momento della visita al pronto soccorso. I ricercatori hanno trovato che il 21% di questi pazienti con iponatremia si presenta al pronto soccorso a causa di una caduta recente, se confrontato con solo 5% dei controlli⁴². Questo studio fornisce una chiara documentazione di una maggiore incidenza di cadute nei cosiddetti pazienti iposodiemici asintomatici.

Un più recente studio ha confrontato 553 pazienti con fratture con un numero uguale di controlli. Il 13% dei pazienti con fratture presentava iponatremia, a differenza di solo il 4% nei tra i controlli⁴³.

Nel loro insieme, questi dati, forniscono una forte evidenza di come, un'iponatremia cronica, può aumentare il rischio di cadute e di fratture negli anziani, eventi questi che sono associati con un significativo aumento della morbidità e della mortalità.

4. CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI DELLE IPONATREMIE

Una diagnosi eziologica definitiva delle iponatremie non è sempre possibile al momento della visita iniziale. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, un approccio diagnostico basato sulla valutazione del volume effettivo circolante e dell'escrezione urinaria degli elettroliti consente un buon inquadramento del paziente e permette l'inizio di una corretta terapia.

In relazione alla tonicità plasmatica possiamo suddividere le iponatremie in:

- Iponatremia isotonica
- Iponatremia ipertonica
- Iponatremia ipotonica

Quest'ultimo gruppo, in base all'entità del volume effettivo circolante, può essere ulteriormente suddiviso in

- Iponatremia ipotonica ipovolemica
- Iponatremia ipotonica ipervolemica
- Iponatremia ipotonica euvolemica

In taluni casi, lo stato del volume effettivo circolante può essere ambiguo, il che rende difficile classificare le iponatremie; in altri casi, la difficile classificazione è dovuta al fatto che sono presenti molteplici eziologie.

Vari studi hanno chiaramente documentato che la diagnosi inadeguata di iponatremia porta a terapie illogiche e pertanto ad un peggior outcome dei pazienti⁴⁴.

L'importanza di una classificazione appropriata dell'iponatremia non deve quindi essere sottovalutata: il trattamento corretto porta infatti ad un miglioramento significativo dell'outcome⁴⁵.

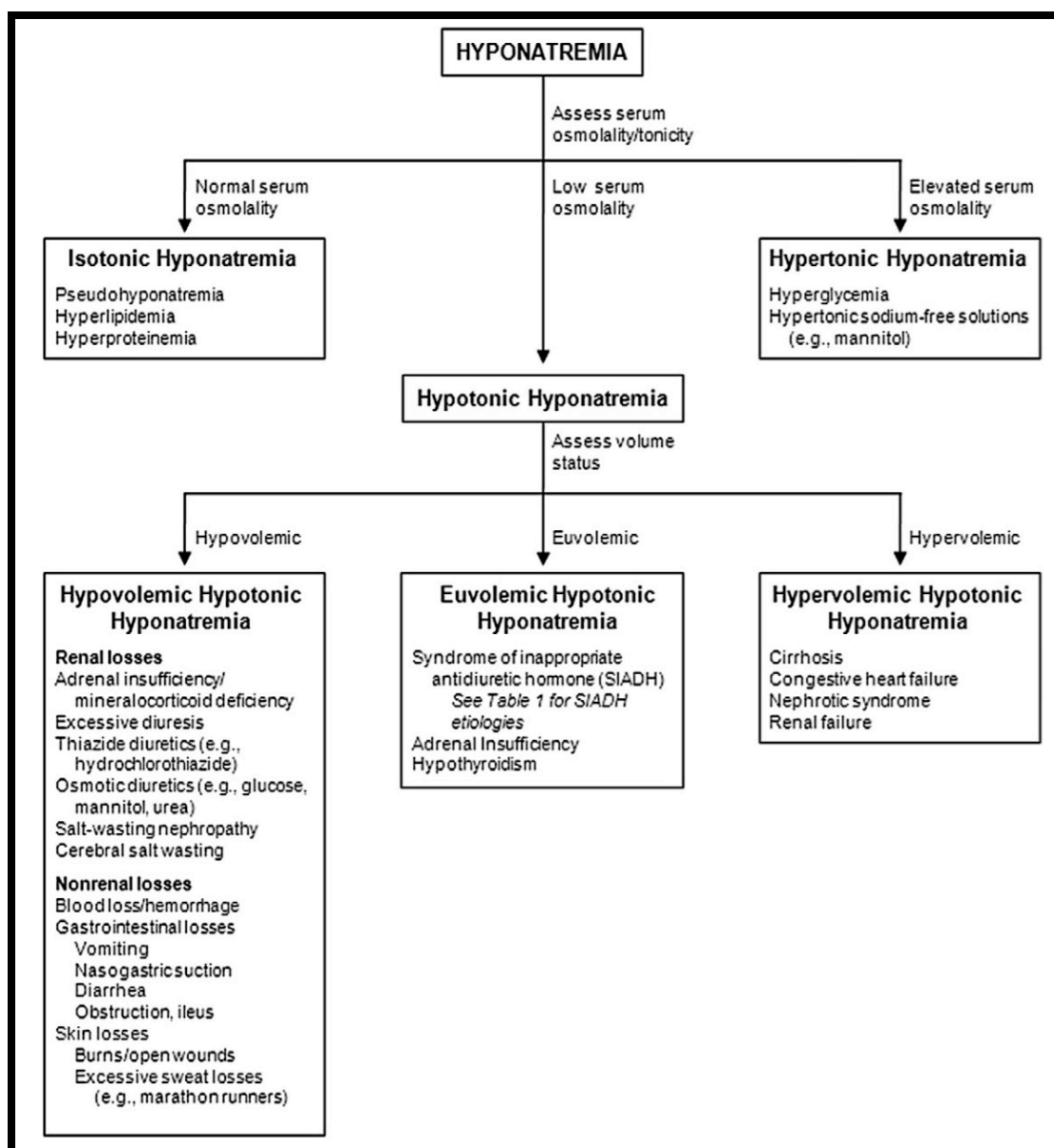


Fig. 4. Classification and common etiologies of hyponatremia. Friedman B, Cirulli J. Hyponatremia in critical care patients: frequency, outcome, characteristics, and treatment with the vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan. J Crit Care. 2013; 28 (2): 219 e1-12.

4.1. Iponatremie isotoniche

La pseudoiponatremia è una condizione in cui il sodio plasmatico è basso, ma la tonicità e l'osmolarità plasmatica sono normali o addirittura aumentate.

L'iponatremia risulta essere un artefatto, determinato dall'accumulo di proteine o trigliceridi che incrementano il volume in aggiunta all'acqua plasmatica.

È una condizione rara che si verifica per:

- Ipertrigliceridemia severa con valori > 1000 mg/dl, con la concentrazione di sodio che scende di 1 mEq/l per ogni aumento di 500 mg/dl della concentrazione dei trigliceridi. Come nel diabete mellito scompensato.
- Iperproteinemia severa > 10 g/dl. Se si superano gli 8 g/dl si ha una diminuzione di 1 mEq/l di sodio per ogni aumento di 0,25 mg/dl della proteinemia. Come nel mieloma multiplo.

Di solito un litro di plasma contiene 930 ml di acqua e 70 ml di proteine e lipidi, ma in condizioni di grave iperlipidemia o iperprotidemia, la quantità di acqua può scendere fino a 720 ml/l di plasma. Dato che la concentrazione di sodio è misurata per litro di plasma e non per litro di acqua, risulterà ridotta.

In questo caso non è necessario alcun trattamento perché la tonicità è normale ed il paziente è asintomatico.

4.2. Iponatremie ipertoniche

Nell'iponatremia ipertonica è presente una riduzione della sodiemia con tonicità plasmatica > 290 mOsm/kg.

L'aumento dell'osmolarità plasmatica è dovuto alla presenza nel plasma di un soluto con scarso ingresso all'interno delle cellule, come il glucosio o il mannitolo.

Entrambi permanendo all'interno dello spazio vascolare creano un gradiente osmotico richiamando acqua al di fuori delle cellule, che per diluizione fa diminuire la sodiemia.

Per ogni aumento della glicemia pari a 62 mg/dl si verifica la riduzione di 1 mEq/l di sodio.

La somministrazione intraospedaliera di mannitolo determina lo stesso effetto.

4.3. Iponatremie ipotoniche

L'iponatremia ipotonica è una condizione in cui il deficit di sodio plasmatico è associato ad una riduzione dell'osmolalità plasmatica $< 275 \text{ mOsm/kg}$.

È la vera iponatremia in cui la sodiemia si riduce per la diluizione determinata dall'eccesso di acqua.

In questo caso è possibile individuare dei sottotipi:

- Iponatremia ipovolemica;
- Iponatremia ipervolemica;
- Iponatremia euvolemica.

4.3.1. Iponatremie ipotoniche ipovolemiche

Le iponatremie ipovolemiche sono il risultato della perdita di sodio o potassio plasmatico associati a ritenzione idrica. Le perdite dei soluti possono essere di origine renale o extrarenale. Poiché l'entità del volume non può essere facilmente misurata una deplezione di questo viene generalmente diagnosticata in base alla storia clinica del paziente, all'esame fisico, e ai risultati degli esami di laboratorio. I pazienti con segni clinici di deplezione di volume (diminuzione ortostatica della pressione sanguigna e aumento della frequenza cardiaca, mucose secche, diminuzione turgore della pelle) dovrebbero essere considerati ipovolemici a meno che non ci sono spiegazioni alternative a questi risultati. Aumenti di azoto ureico (BUN), creatinina e livelli di acido urico sono utili esami laboratoristici che indicano la presenza di ipovolemia. Tuttavia, questi risultati non sono né sensibili né specifici, e possono essere influenzati da altri fattori (per esempio, l'assunzione di proteine nella dieta, l'uso di glucocorticoidi). L'escrezione di sodio nelle urine è di solito più utile. La sodiuria è generalmente $< 20 \text{ mEq/l}$ nei pazienti ipovolemici, a meno che non sia il rene stesso il sito di tale perdita⁴⁶ come può avvenire in caso di malattia renale cronica (con perdite generalmente comprese tra 20 e 150 mEq/die) o nefrite interstiziale (con perdite $> 150 \text{ mEq/die}$).

Dal punto di vista epidemiologico e fisiopatologico, sono numerose le condizioni che possono determinarla:

Renal Loss of Sodium with Water Retention	Extrarenal Loss of Sodium With Water Retention
<ul style="list-style-type: none"> ● Diuretic therapy ● Cerebral salt wasting ● Mineralocorticoid deficiency <ul style="list-style-type: none"> — Autoimmune <ul style="list-style-type: none"> ○ Adrenal only ○ Polyglandular endocrinopathy — Adrenal hemorrhage <ul style="list-style-type: none"> ○ Meningococemia ○ Idiopathic — Infection <ul style="list-style-type: none"> ○ Tuberculosis ○ Fungus ○ CMV — Adrenal enzyme deficiencies (congenital adrenal hyperplasia) ● Salt-wasting nephropathy ● Bicarbonaturia, glucosuria, ketonuria 	<ul style="list-style-type: none"> ● Gastrointestinal losses <ul style="list-style-type: none"> — Vomiting — Diarrhea ● Third space losses <ul style="list-style-type: none"> — Bowel obstruction — Pancreatitis — Muscle trauma — Burns ● Sweat losses <ul style="list-style-type: none"> — Endurance exercise
CMV = cytomegalovirus.	

Fig. 5. Etiologies of depletional (hypovolemic) hyponatremia

Tratta da Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; **120**(11 Suppl 1): S1-21.

Malattia gastrointestinale. Vomito e diarrea protratti comportano la simultanea perdita di acqua ed elettroliti, ma la perdita di volume è avvertita come pericolosa dall'organismo, più che la perdita di soluti. Di conseguenza i barocettori, stimolati dalla riduzione pressoria determinata dalla perdita di volume, attivano la secrezione di ADH il quale determina ritenzione di fluidi, ma non di soluti. Ciò fa sì che la perdita di acqua sia inferiore a quella di sodio e si crea la condizione di iponatremia.

Cerebral salt wasting syndrome. È una sindrome descritta in pazienti con emorragia sub-aracnoidea, traumi cranici, interventi neurochirurgici, neoplasie cerebrali, infezioni al SNC, nei quali è stata riscontrata una eccessiva secrezione di BNP, che fa seguito alla distruzione di qualche circuito inibitorio la secrezione ormonale. Inizialmente c'è un'elevata perdita di Na^+ e Cl^- con le urine e una diminuzione del volume effettivo circolante che determina ritenzione idrica e iponatremia con aumento dell'azotemia. L'elevata perdita di soluti urinari prima dell'instaurarsi dell'iponatremia la distingue dalla SIADH.

Diuretici. L'iponatremia è una complicanza molto frequente durante l'uso di diuretici tiazidici e dell'ansa, poiché entrambi bloccano il riassorbimento renale di sodio determinando natriuresi. I diuretici dell'ansa, come la furosemide, hanno un effetto molto potente, poiché agiscono a livello del braccio ascendente dell'ansa di Henle dove viene riassorbito il 40% del Na^+ filtrato.

I diuretici tiazidici hanno un effetto più modesto agendo sul tubulo distale, dove avviene il riassorbimento del 5-10% del Na^+ filtrato. Contrariamente a quanto si possa pensare i tiazidici sono la principale causa di iponatremia indotta da diuretici, poiché limitano la capacità di diluizione del tubulo distale lasciando inalterata l'ipertonicità dell'interstizio, determinata maggiormente dal meccanismo di moltiplicazione controcorrente.

Inoltre è stata osservata la loro capacità di determinare una maggior esposizione di acquaporine, incrementando la ritenzione di acqua⁴⁷. In letteratura risulta che l'iponatremia durante terapia diuretica è determinata nel 72% dai soli tiazidici, nel 20% da tiazidici insieme risparmiatori di potassio e nell'8% dalla furosemide⁴⁸.

È interessante che questo 8% che faceva uso di furosemide era affetto da scompenso cardiaco, causa di iponatremia. Quindi la furosemide è più frequentemente associata all'iponatremia, piuttosto che agente causale⁴⁹. Inoltre l'iponatremia associata alla furosemide si sviluppa dopo molti mesi di terapia, mentre nella terapia con tiazidici può presentarsi anche dopo una o due settimane⁴⁸.

Carenza di mineralcorticoidi. I pazienti con deficit primario di ACTH non hanno ridotti livelli di glucocorticoidi pertanto non hanno un'inappropriata perdita renale di sodio o iperkaliemia. In questi pazienti, pertanto, l'iponatremia è dovuta ad un'incapacità di sopprimere completamente il rilascio di ADH in risposta all'ipoosmolalità. Al contrario, nei pazienti con deficit di mineralcorticoidi dovuto ad insufficienza surrenalica, la perdita di sodio porta all'ipovolemia e questo determina un incremento della secrezione di ADH. L'ingestione di acqua o la somministrazione di liquidi ipotonici in tali pazienti può portare a ritenzione idrica e iponatremia, proprio come con la terapia diuretica.

4.3.2. Iponatremie ipotoniche ipervolemiche

L'iponatremia ipervolemica si manifesta con formazione di edema dovuta sia alla perdita renale di sodio che alla ritenzione idrica. A prescindere dall'eziologia, questo tipo di iponatremia si verifica tutte le volte in cui si ha una riduzione della capacità renale di eliminare acqua, per lo più a causa della secrezione di ADH che agisce sui recettori V_2 , o per meccanismi non ADH-mediati.

In questi pazienti l'ipoosmolalità è il risultato di un'espansione del volume conseguente ad una riduzione dell'escrezione renale di acqua. Tale meccanismo è un compenso adeguato che si verifica per riduzione del volume effettivo circolante⁵⁰. Questa riduzione aumenta il riassorbimento tubulare sia nel nefrone prossimale che nei tubuli collettori per stimolo dell'ADH.

Poiché il volume intravascolare non può essere facilmente misurato, questa condizione viene generalmente diagnosticata in base all'anamnesi e ad un esame obiettivo suggestivo.

I pazienti con segni clinici di sovraccarico di volume (edema sottocutaneo, ascite, edema polmonare) devono essere considerati ipervolemici a meno che non ci sono spiegazioni alternative.

Aumenti plasmatici di peptide natriuretico (BNP) sono un utile indice di laboratorio per individuare la presenza di sovraccarico di volume. Il sodio nelle urine, o l'escrezione frazionata di sodio, è solitamente basso (Na^+ urinario $< 30 \text{ mmol/l}$) in pazienti con iponatremia ipervolemica instauratasi conseguentemente allo stimolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). L'attivazione del RAAS comporta ritenzione renale del sodio nonostante il sovraccarico di volume.

Dal punto di vista epidemiologico e fisiopatologico, le condizioni che possono determinare un'iponatremia ipervolemica sono:

Scompenso cardiaco. L'iponatremia è un disordine elettrolitico relativamente frequente sia nello scompenso cardiaco acuto che in quello cronico, si presenta infatti in più del 20% dei pazienti, soprattutto con quadro patologico avanzato²⁹. In questi pazienti l'iponatremia è un importante fattore predittivo negativo per ospedalizzazione e morte⁵¹, nonostante le nuove linee di trattamento⁵².

Nello scompenso cardiaco la fisiopatologia dell'iponatremia è multifattoriale.

Nella maggior parte dei casi lo scompenso cardiaco è la conseguenza di infarto del miocardio o di cardiopatia congenita, che determinano una ridotta capacità del cuore di pompare sangue. Quindi, a causa della compromissione della capacità contrattile del ventricolo sinistro, sono presenti una riduzione della gittata sistolica e di conseguenza della portata cardiaca. [$Q = G \times f$]

Tale condizione viene inizialmente compensata da parte del sistema nervoso simpatico che incrementa la frequenza cardiaca agendo sui recettori adrenergici, determinando vasocostrizione con mantenimento della portata. Ma le catecolamine circolanti incrementano il danno dei miocardiociti, che vanno incontro a morte.

La riduzione della portata interessa anche il rene che viene ipoperfuso e attiva un meccanismo di compenso tramite il sistema renina-angiotensina-aldosterone, che comporta ritenzione idrosalina e sovraccarico di volume⁵³⁻⁵⁵.

Inoltre quando il soggetto è scompensato e presenta epatomegalia c'è una riduzione della funzione epatica con riduzione della produzione dei fattori della coagulazione e dell'albumina, con conseguente riduzione della pressione oncotica.

Alla fine si viene a creare un circolo vizioso in cui il danno cardiaco si estende a causa degli stessi meccanismi compensatori⁵⁶ che, tentando di preservare il compartimento arterioso, sovraccaricano quello venoso con conseguente distensione atriale e produzione dell'ormone natriuretico atriale (ANP).

Tutto ciò determina la formazione di dispnea ed edemi, con sequestro di liquidi nel terzo spazio, e riduzione del volume effettivo circolante. Per questo motivo il rene, percependo una condizione di ipovolemia, nel tentativo di ripristinarla, contrae la diuresi, anche sotto l'azione dell'ADH, che viene secreto in modo "appropriato" al fine di mantenere una perfusione adeguata.

Cirrosi. La cirrosi epatica è una condizione clinica con tipiche caratteristiche istopatologiche, in cui coesistono flogosi, necrosi, rigenerazione, tessuto fibroso a setti e scompaginamento del microcircolo, indipendentemente dall'agente eziologico.

L'iponatremia è molto comune nei pazienti cirrotici, verificandosi nel 30%-35% dei pazienti affetti da tale disturbo, in particolare nelle fasi avanzate della malattia. Come per lo scompenso cardiaco, l'iponatremia è un fattore predittivo di esito sfavorevole, fra cui l'ospedalizzazione e la morte⁵⁷.

Sono state ipotizzate diverse teorie patogenetiche nel tentativo di spiegare la comparsa di ascite e la conseguente iponatremia.

Una di queste è la teoria dell'underfilling o dell'iniziale deplezione di volume, ormai superata in quanto è piuttosto l'espansione di volume che precede la comparsa di ascite e non viceversa.

Un'altra è la teoria dell'overflow o della primitiva ritenzione di sodio, anch'essa confutata data l'evidenza dell'attivazione dei sistemi simpatico, renina-angiotensina-aldosterone ed ADH, in contrasto con l'espansione del volume intravascolare.

Attualmente è riconosciuta la teoria della vasodilatazione arteriosa splancica: la cirrosi è inevitabilmente causa di ipertensione portale, in quanto a causa dei noduli di rigenerazione e dello scompaginamento del microcircolo le resistenze intraepatiche aumentano, inoltre il flusso splancnico aumenta a causa della vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico.

Questi processi portano ad una aumentata produzione di linfa a livello splancnico ed alla attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che determina iperaldosteronismo. L'iperaldosteronismo porta alla ritenzione di sodio a livello renale contribuendo alla formazione di ascite.

La ritenzione sodica, associata all'ipoalbuminemia, dovuta alla ridotta funzionalità epatica, portano all'espansione del volume extracellulare, con formazione di edemi declivi ed ascite.

Tutto ciò quindi incrementa il volume del terzo spazio, con conseguente riduzione del volume effettivo circolante, che esacerba i meccanismi di compenso sopra citati, creando un circolo vizioso che determina una ritenzione di acqua superiore a quella di sodio e la conseguente comparsa di iponatremia ipotonica ipervolemica.

Sindrome nefrosica, danno renale acuto e danno renale cronico.

L'iponatremia si verifica comunemente nel danno renale, acuto o cronico, a causa della ridotta capacità renale di eliminare acqua. Anche con la completa soppressione del rilascio di ADH, l'iponatremia può verificarsi nel danno renale acuto a seguito della GFR diminuita. Nel danno renale acuto la produzione di urina è relativamente fissa, e l'assunzione di acqua in eccesso causerà iponatremia. I pazienti con danno renale cronico sono ancora più inclini a sviluppare iponatremia per lo stesso motivo. Uno studio condotto su 655493 pazienti con IRC ed un GFR di $50,2 \pm 14,1$ ml/min/1,73 m² ha dimostrato il 13,6% di presenza di iponatremia ed il 26% ha avuto più di un episodio durante un follow-up di 5,5 anni⁵⁸

Al contrario, l'iponatremia non è molto comune nella sindrome nefrosica⁵⁹, meno associata ad una sostanziale diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare. Tuttavia, quando si raggiunge una grave ipoalbuminemia < 2 g/dl, l'ipovolemia che si verifica porta alla secrezione di ADH⁶⁰ con conseguente ritenzione dei liquidi ipotonici introdotti con la dieta o infusi.

4.3.3. Iponatremie ipotoniche euvolemiche

L'iponatremia euvolemica insorge in seguito ad un eccesso, assoluto o relativo, di acqua corporea determinato nella maggior parte dei casi da una riduzione dell'escrezione renale di acqua libera correlata all'azione dell'ormone antidiuretico a livello renale. Meno comunemente è provocata da una eccessiva ingestione di acqua, tale da superare la capacità del rene di eliminare acqua libera.

Il paziente non presenta né segni di disidratazione né di iperidratazione, quindi la volemia è mantenuta, ma è ugualmente presente una riduzione della sodiemia plasmatica. Gli esami di laboratorio mostrano livelli normali o bassi di azotemia⁶¹.

Dal punto di vista epidemiologico e fisiopatologico, le condizioni che possono determinare un'iponatremia euvolemica sono:

SIADH. Tale sindrome rappresenta la principale causa di iposodiemie euvolemiche. Può essere riscontrata in varie condizioni cliniche. È caratterizzata da una secrezione di ADH non fisiologica, non conseguente all'ipovolemia o all'iperosmolalità, e da una escrezione idrica compromessa, mentre la secrezione di Na^+ è mantenuta. In seguito all'aumentata concentrazione di ADH l'acqua ingerita viene completamente riassorbita determinando diluizione, quindi ipoosmolalità e iponatremia, e espansione dei liquidi corporei. Tuttavia in questa sindrome non compaiono edemi declivi poiché l'espansione di volume agisce su recettori che stimolano la secrezione di peptide natriuretico atriale⁶² e questo garantisce un aumento dell'escrezione di acqua⁶³. Se i livelli di secrezione dell'ADH, l'assunzione di acqua e quella di Na^+ si mantengono costanti, in due settimane circa si raggiunge una nuova condizione di equilibrio. Tale condizione è caratterizzata da un'escrezione di Na^+ uguale all'entrata (sodiuria tipicamente sopra ai 40 mEq/l), una riduzione della concentrazione plasmatica di Na^+ e un'iponatremia che si stabilizza nel momento in cui apporto ed escrezione di acqua si equivalgono^{64,65}. Una ulteriore riduzione della concentrazione plasmatica di sodio si verifica solo nel caso di un aumento della secrezione di ADH o dell'assunzione di acqua.

L'ingestione di acqua è pertanto un evento fondamentale per l'instaurarsi di una iponatremia in una SIADH. Se l'assunzione di fluidi è ridotta non c'è né ritenzione di acqua in eccesso, né perdita di acqua. L'eccesso di ADH non avrà quindi nessun effetto sulla sodiemia.

Deficit di glucocorticoidi. Il deficit di glucocorticoidi nell'adulto è generalmente conseguente ad un'insufficienza surrenalica e può essere associato ad iponatremia. Le principali cause di insufficienza surrenalica sono rappresentate da patologie autoimmuni e da infezioni dovute ad HIV. Si ritiene che in questo quadro clinico sia la carenza di cortisolo a giocare un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'iposodiemia. Gli effetti negativi della carenza di cortisolo sono conseguenti alla maggior secrezione di ADH. L'ipersecrezione di ADH è conseguente alla deplezione di volume effettivo circolante che si viene a creare ma sembra anche correlata al fatto che l'ADH è cosecreto con il fattore stimolante la corticotropina (CRF) dalle cellule del nucleo paraventricolare^{66,67}. Il cortisolo perciò è in grado di controllare, con un meccanismo di feed-back negativo meno attivo nell'insufficienza surrenalica, sia la secrezione del CRF che dell'ADH^{66,68}.

Ipotiroidismo. Si parla di ipotiroidismo primario quando sono presenti danni o disfunzioni a carico della tiroide, si parla invece di ipotiroidismo secondario quando si hanno deficit a carico del TSH, ormone stimolante la tiroide. L'iponatremia generalmente si manifesta in pazienti con ipotiroidismo primario che presentano gravi quadri di mixedema. Nell'ipotiroidismo la gittata cardiaca e la GFR sono ridotte⁶⁹ pertanto è stimolata la secrezione di ADH ed è ridotta la disponibilità di liquido nei segmenti diluenti del nefrone. Questi effetti sembrano i responsabili dello sviluppo dell'iponatremia in questi pazienti.

Polidipsia primaria. La polidipsia primaria è una condizione in cui vengono assunte elevate quantità di acqua, anche 5-10 l/die o più. Tale consumo di liquidi, seppur eccessivo, da solo è difficilmente in grado di determinare iponatremia in un soggetto con funzione renale nella norma. Generalmente si verifica in pazienti psichiatrici, particolarmente in coloro con psicosi secondarie alla schizofrenia⁷⁰.

Studi condotti su pazienti psichiatrici affetti da polidipsia hanno dimostrato una enorme variazione diurna di Na^+ , anche con differenze di 10 mEq/l dalla mattina al pomeriggio, corrette da una elevata diuresi durante la notte⁷¹.

Altre condizioni non psichiatriche, quali la sarcoidosi, con interessamento del SNC⁷², il craniofaringioma⁷³ o altre neoplasie cerebrali, possono associarsi ad incremento della sete e quindi a polidipsia. Per questi motivi è necessario eseguire sempre una TC cranio prima di fare diagnosi di polidipsia secondaria a malattia psichiatrica.

Esercizio strenuo. Spesso una condizione di iponatremia può presentarsi nel contesto di intensi sforzi fisici, quali maratone e triatlons⁷⁴. Tale condizione è dovuta non alla disidratazione, ma alla iperidratazione successiva allo sforzo fisico, durante il quale l'escrezione di acqua è limitata da una secrezione di ADH determinata da stimoli non osmotici⁷⁵⁻⁷⁷.

Table 2 Etiologies of dilutional (euvolemic and hypervolemic) hyponatremia

Impaired Renal Free Water Excretion

● Euvolemic

— SIADH

○ Tumors

— Pulmonary/mediastinal (bronchogenic carcinoma, mesothelioma, thymoma)

— Nonchest (duodenal carcinoma, pancreatic carcinoma, ureteral/prostate carcinoma, uterine carcinoma, nasopharyngeal carcinoma, leukemia)

○ CNS disorders

— Mass lesions (tumors, brain abscesses, subdural hematoma)

— Inflammatory diseases (encephalitis, meningitis, systemic lupus, acute intermittent porphyria, multiple sclerosis)

— Degenerative/demyelinative diseases (Guillain-Barré syndrome; spinal cord lesions)

— Miscellaneous (subarachnoid hemorrhage, head trauma, acute psychosis, delirium tremens, pituitary stalk section, transphenoidal adenomectomy, hydrocephalus)

○ Drug induced

— Stimulated AVP release (nicotine, phenothiazines, tricyclics)

— Direct renal effects and/or potentiation of AVP antidiuretic effects (DDAVP, oxytocin, prostaglandin synthesis inhibitors)

— Mixed or uncertain actions (ACE inhibitors, carbamazepine and oxcarbazepine, chlorpropamide, clofibrate; clozapine, cyclophosphamide, 3,4-methylenedioxymethamphetamine ["Ecstasy"], omeprazole; serotonin reuptake inhibitors, vincristine)

○ Pulmonary diseases

— Infections (tuberculosis, acute bacterial and viral pneumonia, aspergillosis, empyema)

— Mechanical/ventilatory (acute respiratory failure, COPD, positive pressure ventilation)

○ Other

— AIDS and ARC

— Prolonged strenuous exercise (marathon, triathlon, ultramarathon, hot-weather hiking)

— Senile atrophy

— Idiopathic

— Glucocorticoid deficiency

— Hypothyroidism

— Decreased urinary solute excretion

○ Beer potomania

○ Very-low-protein diet

● Hypervolemic

— CHF

— Cirrhosis

— Nephrotic syndrome

— Renal failure

○ Acute

○ Chronic

Excessive Water Intake

● Primary polydipsia

● Dilute infant formula

● Freshwater drowning

ACE = angiotensin-converting enzyme; AIDS = acquired immune deficiency syndrome; ARC = AIDS-related complex; AVP = arginine vasopressin; CHF = congestive heart failure; CNS = central nervous system; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; DDAVP = desmopressin acetate; SIADH = syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

Fig. 6. Etiologies of dilutional (euvolemic and hypervolemic) hyponatremia

Tratta da Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120(11 Suppl 1): S1-21.

5. RUOLO DEI FARMACI NELLO SVILUPPO DELL'IPONATREMIA

I farmaci sono una causa comune di anomalie elettrolitiche. Un'anamnesi farmacologica attenta e dettagliata è essenziale nei pazienti che si presentano con questi squilibri. Lo squilibrio elettrolitico che più comunemente può essere indotto da farmaci è l'iponatremia. Una conoscenza approfondita del processo fisiopatologico tramite il quale i farmaci inducono iponatremia è di grande importanza per la prevenzione e l'intervento rapido ed efficace di questo disturbo potenzialmente pericolosa per la vita⁷⁸.

Come messo in evidenza da piccoli studi e casi clinici, i farmaci possono causare iponatremia influenzando l'omeostasi idroelettrolitica.

L'iponatremia correlata al trattamento farmacologico può essere causata da decine, forse centinaia, di trattamenti farmacologici.

Drugs affecting sodium and water homeostasis
Diuretics
Thiazides
Indapamide
Amiloride
Loop diuretics
Drugs affecting water homeostasis
Increased hypothalamic production of ADH
Antidepressants
Tricyclic antidepressants (amitryptiline, protriptyline, desipramine)
Selective serotonin reuptake inhibitors
Monoamine oxidase inhibitors ²⁶
Antipsychotic drugs
Phenothiazines (thioridazine, trifluoperazine)
Butyrophenones (haloperidol)
Antiepileptic drugs
Carbamazepine, oxcarbazepine, sodium valproate
Anticancer agents
Vinca alkaloids (vincristine, vinblastine)
Platinum compounds (cisplatin, carboplatin)
Alkylating agents (intravenous cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide ⁴⁹)
Miscellaneous (methotrexate, interferon α and γ , levamisole, pentostatin, monoclonal antibodies)
Opiates
Potential of ADH effect
Antiepileptic drugs
Carbamazepine, lamotrigine
Antidiabetic drugs
Chlorpropamide, tolbutamide ⁴
Anticancer agents
Alkylating agents (intravenous cyclophosphamide)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Reset osmostat
Antidepressants
Venlafaxine
Antiepileptic drugs
Carbamazepine

Fig. 7. Principal Causes and Underlying Mechanisms of Drug-Induced Hyponatremia
Tratta da George Liamis M, Haralampos Milionis, MD, and Moses Elisaf, MD. A Review of Drug-Induced Hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases* 2008; Vol 52, No 1:pp 144-153.

Antihypertensive agents
Angiotensin-converting enzyme inhibitors
Amlodipine
Immune globulin (intravenous)
3,4-Methylenedioxymethylamphetamine (ecstasy)
Antibiotics
Trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin,
cefoperazone/sulbactam, rifabutin
Antiarrhythmic
Amiodarone, lorcaïnide, propafenone
Theophylline
Proton pump inhibitors
Bromocriptine
Terlipressin
Duloxetine
Fluorescein angiography
Bupropion

Fig. 8. Rare Causes of Drug-Induced Hyponatremia

George Liamis M, Haralampos Milionis, MD, and Moses Elisaf, MD. A Review of Drug-Induced Hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases* 2008; Vol 52, No 1:pp 144-153.

5.1. Farmaci che influenzano l'omeostasi di sodio e acqua

DIURETICI

I diuretici costituiscono una delle cause più comuni di iponatremia nella popolazione generale⁷⁹, con una incidenza dell'11% circa nei pazienti geriatrici^{80,81}.

I diuretici dell'ansa inibiscono il riassorbimento di NaCl nella porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle, riducendo l'osmolalità dell'interstizio midollare. Per questo motivo questo gruppo di diuretici è raramente responsabile di un quadro di iponatremia poiché essi interferiscono sia con i meccanismi renali di concentrazione che con quelli di diluizione^{80,82}.

I diuretici che comunemente causano iposodiemia sono i tiazidici o i simil-tiazidici^{80,83}.

I diuretici tiazidici agiscono solo a livello dei tubuli contorti distali dei nefroni non interferendo sulla capacità di concentrazione urinaria né sulla ritenzione idrica ADH-mediata. La ritenzione di acqua è il punto critico per lo sviluppo di iponatremia.

Va notato che un quadro iponatriemico può essere dovuto anche all'utilizzo di idroclorotiazide associata ad amiloride (diuretico risparmiatore di potassio)⁸⁴. La combinazione di questi due diuretici sembra aumentare il rischio di iponatremia. Tale incremento è dovuto probabilmente all'effetto aggiuntivo di amiloride che ha un effetto diretto sulle cellule principali del tubulo collettore determinando un aumento dell'escrezione di sodio.

Inoltre, l'amiloride, essendo un diuretico risparmiatore di potassio, aggrava l'iponatremia tiazidico-indotta poiché diminuisce il numero di canali del Na^+ aperti per favorire l'escrezione di K^+ ⁸⁴.

Tra i meccanismi implicati nello sviluppo di iposodiemia diuretico-indotta troviamo:

- Perdita renale di soluti in eccesso rispetto alle perdite idriche;
- Deplezione del volume effettivo che determina aumento appropriato della secrezione di ADH;
- Ipokaliemia dovuta all'uso dei diuretici tale per cui nel tubulo distale viene riassorbito K^+ mentre viene perso Na^+ per preservare l'elettroneutralità;
- Riduzione della diluizione urinaria conseguente al ridotto riassorbimento di NaCl ;
- Stimolazione della sete;
- Eccessiva secrezione di ADH.⁸⁰

Inoltre, una grave e acuta iponatremia si osserva occasionalmente come reazione idiosincrasica, specialmente nei soggetti che consumano grandi quantità di acqua⁸⁵.

La diagnosi di iponatremia indotta da diuretici si basa sulla ricerca di una storia di uso di diuretici e sulla constatazione che l'iponatremia si risolve dopo aver rimosso o modificato il farmaco. Tuttavia è necessario ricordare che per il raggiungimento di normali valori di sodio plasmatico e del pieno recupero della capacità di diluizione possono essere necessarie anche 1 o 2 settimane dalla sospensione del farmaco.

5.2. Farmaci che influenzano l'omeostasi idrica

Oltre ai diuretici, molti altri farmaci possono indurre iponatremia. L'omeostasi idrica può essere influenzata dai farmaci in diversi modi:

1. Farmaci che aumentano la secrezione centrale di ADH;
2. Farmaci che potenziano l'effetto dell'ADH a livello renale;
3. Farmaci che resettano l'omeostasi abbassando la soglia di secrezione dell'ADH.

5.2.1. Farmaci che aumentano la secrezione centrale di ADH

AGENTI PSICOTROPI.

Gli agenti psicotropi sono spesso implicati nello sviluppo di iponatremia. Sono inclusi gli antidepressivi (triciclici, SSRI ed IMAO) e farmaci antipsicotici^{86,87}.

Questi farmaci causano iponatremia determinando lo sviluppo di SIADH nei pazienti. Tuttavia, va sottolineato che bassi livelli sierici di sodio in pazienti con disturbi emotivi o psicotici possono non essere una conseguenza diretta di questi farmaci. Tra le cause di iponatremia in questi pazienti troviamo la psicosi stessa e la polidipsia primaria che ha un'incidenza del 7% nei pazienti schizofrenici⁸⁸. Oltre alla psicosi sottostante, è anche la sensazione di xerostomia causata da questi farmaci che spinge tali pazienti a bere maggiori quantità di acqua⁸⁹.

Lo sviluppo di iponatremia è maggiore nei pazienti che fanno uso di SSRI rispetto alle altre classi di antidepressivi. L'incidenza di iponatremia causata da SSRI varia ampiamente da 0,5% a 32%. Nella maggior parte dei casi, l'iponatremia si verifica entro le prime settimane dall'inizio della terapia, mentre la normale sodiemia viene raggiunta entro 2 settimane dopo la sospensione del farmaco.

L'età avanzata e l'uso concomitante di diuretici sono i più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di iponatremia associata a SSRI^{86,87}.

ANTIEPILETTICI

L'iponatremia è stato più volte associata all'uso di carbamazepina^{90,91}.

L'uso di carbamazepina può indurre iponatremia aumentando il rilascio di ADH da parte della neuroipofisi. L'incidenza di iposodiemia dovuta all'uso di tale farmaco varia ampiamente, dal 4,8% al 41,5%, a seconda della popolazione presa in esame⁹¹. In particolare, questo disturbo elettrolitico si riscontra frequentemente in pazienti geriatrici che utilizzano anche altri farmaci, soprattutto diuretici. È interessante notare che l'iponatremia che si sviluppa in seguito all'uso di questo farmaco correla con la dose stessa di carbamazepina, il livello di carbamazepina nel siero, e la concentrazione iniziale di sodio nel siero⁹¹.

oxcarbazepina è un analogo della carbamazepina ed è pertanto un farmaco che ha indicazioni terapeutiche simili, con un profilo di tossicità migliore. Tuttavia, la prevalenza di iponatremia, così come la frequenza di iponatremia grave, è maggiore nei pazienti trattati con oxcarbamazepina rispetto a quelli trattati con carbamazepina⁹².

Infine, anche l'acido caproico può causare iponatremia, probabilmente a causa dell'insorgenza di SIADH⁹³.

AGENTI ANTINEOPLASTICI

Vincristina e Vinblastina, farmaci appartenenti al gruppo degli Alcaloidi della Vinca, sono associati ad iponatremia. Questi farmaci hanno un effetto tossico diretto sul sistema ipotalamo-ipofisi e sulla neuroipofisi; alterano la normale secrezione di ADH⁹⁴.

L'iponatremia è spesso associata anche ai composti di coordinazione del Platino, più frequentemente al Cisplatino e meno frequentemente al Carboplatino. Questi farmaci inducono SIADH e perdita renale di NaCl⁹⁵.

Un altro farmaco che merita di essere citato è la Ciclofosfamide. Questo agente alchilante, quando somministrato per via endovenosa, può causare iponatremia, alterando l'escrezione di acqua. La Ciclofosfamide potenzia l'effetto di ADH e ne aumenta il suo rilascio. I pazienti in terapia con Ciclofosfamide sono inoltre ad alto rischio di sviluppare iponatremia perché vengono infusi con grandi quantità di liquidi per prevenire lo sviluppo della cistite emorragica⁹⁶, comune evento avverso di questo farmaco.

Va sottolineato che nei pazienti in chemioterapia è frequente la presenza di nausea e vomito come eventi avversi della terapia antitumorale. La nausea è un potente stimolo per il rilascio di ADH pertanto anche questa condizione facilita lo sviluppo di iponatremia.

Oltre agli antitumorali tutta un'altra serie di farmaci immunomodulatori, fra i quali Interferone e Interleuchina 2, ma anche anticorpi monoclonali possono indurre iponatremia inducendo un quadro di SIADH⁹⁷.

ANALGESICI

La morfina e altri oppiacei sono stati spesso implicati come causa di iponatremia. Il meccanismo con cui causano questo squilibrio è duplice:

- stimolando direttamente la secrezione di ADH;
- stimolando indirettamente la secrezione di ADH come meccanismo di risposta alla nausea e all'ipotensione che possono essere indotti da questi farmaci.

5.2.2. Farmaci che potenziano l'effetto dell'ADH a livello renale

ANTIEPILETTICI

Probabilmente la Carbamazepina può causare iponatremia anche aumentando la sensibilità tubulare renale all'ADH⁹⁰.

AGENTI ANTITUMORALI

Oltre ad aumentare il rilascio di ADH, la Ciclofosfamide può causare iponatremia potenziando l'effetto dell'ADH⁹⁸.

IPOGLICEMIZZANTI

La Clorpropamide, che ora è raramente usata nel trattamento del diabete mellito, può causare iponatremia con caratteristiche cliniche di SIADH in circa il 4%-6% dei pazienti⁹⁹. Pazienti anziani che fanno uso concomitante di diuretici hanno un maggiore rischio di sviluppare iposodiemia.

FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

I FANS potenziano l'effetto dell'ADH a livello renale. Questo è conseguente ad una riduzione della sintesi delle prostaglandine renali che normalmente contrastano l'azione dell'ADH.

Va tuttavia notato che l'iponatremia attribuibile esclusivamente ai FANS è rara, tuttavia, i pazienti volume-depleti o con SIADH che utilizzano questi farmaci hanno un aumentato rischio di sviluppare iponatremia¹⁰⁰.

5.2.3. Farmaci che resettano l'omeostasi abbassando la soglia di secrezione dell'ADH

L'iponatremia causata da un reset omeostatico, variante della SIADH, è stata descritta dopo trattamenti con Carbamazepina¹⁰¹ e Venlafaxina¹⁰².

5.3. Farmaci ad azione antidiuretica propria

OSSITOCINA

L'ossitocina, usata per indurre il travaglio o l'aborto, ha una significativa attività antidiuretica pertanto, quando somministrata con acqua priva di elettroliti, può indurre iponatremia¹⁰³.

ADH ESOGENO

La somministrazione di ADH esogeno (come parte del trattamento di pazienti con emorragia gastrointestinale) può causare iponatremia.

DDAVP

Infine, l'iponatremia può essere indotta dal DDAVP, un analogo dell'ADH, che viene utilizzato per il trattamento della poliuria in pazienti con diabete insipido centrale o nei pazienti ipovolemici a causa di un sanguinamento causato da una disfunzione piastrinica¹⁰⁴.

5.4. Iponatremia da diluizione

In alcuni casi, la diminuzione dei livelli di sodio nel siero è associata ad una osmolalità normale o aumentata piuttosto che ad un'iposmolalità. In questi casi si parla di iponatremia da diluizione. Questa condizione si può sviluppare in seguito all'utilizzo del Mannitolo (diuretico osmotico) che determina aumento dell'osmolalità plasmatica, fuoriuscita di acqua dalle cellule e riduzione della sodiemia per diluizione.

5.5. Cause rare di iponatremia farmaco-indotta

ACE INIBITORI

Questi farmaci inibiscono la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II nel tessuto periferico, ma non a livello cerebrale. Nel cervello, l'angiotensina I viene quindi convertita in angiotensina II stimolando la sete e il rilascio di ADH. In questo modo si può sviluppare iponatremia.

COTRIMOSSAZOLO

Agisce come diuretico risparmiatore di potassio bloccando i canali del Na Amiloride-sensibili.

AMIODARONE

Può indurre raramente iponatremia causando SIADH. Tale evento avverso si verifica soprattutto durante le prime settimane di terapia.

INIBITORI DI POMPA PROTONICA (PPI)

I casi di iponatremia conseguente all'uso di PPI descritti in letteratura sono ancora pochi. Questi sono associati quasi sempre ad Omeprazolo e più raramente ad Esomeprazolo. Il meccanismo fisiopatologico secondo il quale si sviluppa iponatremia è ancora incerto ma si pensa sia legato allo sviluppo di SIADH¹⁰⁵.

6. SINTOMATOLOGIA DELL'IPONATREMIA

L'iponatremia determina effetti diversi secondo la velocità di insorgenza e la durata della sua presenza. Per questo ci possiamo trovare di fronte a pazienti con sintomi gravi nel contesto di una iponatremia acuta. I pazienti con iponatremia cronica possono essere sintomatici o asintomatici.

L'iponatremia esprime una condizione di ipoosmolalità ed è proprio quest'ultima a determinare disfunzioni neurologiche^{106,107}.

La riduzione dell'osmolalità plasmatica determina la comparsa di un gradiente osmotico attraverso la barriera ematoencefalica, che comporta il passaggio di acqua all'interno di tutte le cellule, comprese le cellule cerebrali, provocando edema cerebrale.

L'entità dell'iponatremia e la velocità con cui si instaura sono in rapporto all'entità dell'edema e alla velocità con cui esso si forma, a loro volta in relazione alla gravità dei sintomi¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Se il deficit di sodio insorge più lentamente l'edema cerebrale sarà più modesto e la sintomatologia neurologica meno marcata^{106,107,111}, grazie all'adattamento osmotico.

In prima istanza la comparsa dell'edema cerebrale induce un aumento della pressione idrostatica nel liquido interstiziale cerebrale, quindi i liquidi passano dall'interstizio cerebrale a quello cerebrospinale, con conseguente riduzione dell'edema^{107,111,112}.

Successivamente i soluti escono dalle cellule in modo tale da favorire la fuoriuscita di acqua per diminuire il rigonfiamento cellulare^{107,113}. Prima fuoriescono gli elettroliti, quali Na^+ e K^+ , tramite l'attivazione di canali quiescenti sulla superficie cellulare.

Dopo qualche ora o giorno fuoriescono soluti organici, definiti osmoliti, come l'inositolo, la glutamina, il glutammato e la taurina.

In generale è maggiore la perdita di osmoliti rispetto a quella di elettroliti, 60% rispetto al 10%, ed è una risposta specifica della cellula per contrastare gli effetti dell'ipoosmolalità che si instaura più lentamente perché richiede la sintesi di nuovi trasportatori.

Da ciò si evince che una iponatremia acuta sarà associata ad una marcata sintomatologia neurologica perché non ci sono le condizioni per cui l'adattamento osmotico possa instaurarsi, mentre una iponatremia cronica, dato che si instaura più lentamente, sarà paucisintomatica o asintomatica proprio grazie all'adattamento osmotico.

6.1. Sintomatologia neurologica

I sintomi neurologici associati all'iponatremia sono simili a quelli presenti in altre encefalopatie metaboliche^{106,108}.

Quando la sodiemia è < 125 mEq/l il paziente inizia a presentare malessere e nausea, se scende ulteriormente tra i 115 e i 120 mEq/l compaiono cefalea, letargia, disorientamento. Quando scende al di sotto dei 110-115 mEq/l compaiono convulsioni e coma.

Come possiamo vedere sono sintomi correlati all'ipertensione endocranica e la sintomatologia focale è poco comune, a meno che il soggetto non abbia un pregresso danno cerebrale.

Inoltre è stato visto che le donne, soprattutto se in premenopausa, sembrano più predisposte allo sviluppo di sintomi neurologici, con conseguenze anche irreversibili¹¹⁴, per ragioni correlate al metabolismo cerebrale¹¹⁵.

6.2. Complicanze a lungo termine

È facile comprendere la necessità di trattare un soggetto con iponatremia acuta o cronica sintomatica, ma è altrettanto importante trattare anche un paziente che presenti una iponatremia cronica asintomatica.

In realtà la maggior parte dei pazienti con iponatremia è asintomatico, grazie ai meccanismi di compenso. Tuttavia in alcuni studi si sono domandati se l'iponatremia asintomatica esiste¹¹⁶. Rennenboog e al.¹¹⁷ hanno dimostrato che gli individui più anziani, che si presentano al pronto soccorso per cadute, hanno 67 volte più probabilità di avere iponatremia (Na^+ 126 ± 5 mEq/l) se comparati con il gruppo di controllo che non ha presentato cadute.

L'iponatremia è inoltre associata in modo significativo a deficit dell'attenzione e disturbi della deambulazione¹¹⁷. Studi successivi hanno dimostrato che l'iponatremia è associata ad un rischio più elevato di frattura, come supportato da studi specifici^{118,119}.

In studi sui ratti con grave iponatremia (Na^+ < 110 mEq/l) è stato visto che causa un decremento della massa ossea a livello corticale e trabecolare¹²⁰. Tale disordine della mineralizzazione potrebbe essere mediato dall'effetto dell'iposodiemia sull'attività osteoclastica¹²¹.

Quindi l'iponatremia cronica asintomatica correla con morbidità significative soprattutto nell'anziano, che presenta già un rischio aumentato di caduta e fratture osteoporotiche. L'insorgenza dell'iponatremia è un fattore prognostico negativo. Per questo motivo è importante trattare l'iponatremia seppur asintomatica.

7. TERAPIA

Il trattamento dell'iponatremia è fondato su due concetti fondamentali:

1. Riuscire ad aumentare la sodiemia ad una velocità controllata,
2. Trattare la causa determinante l'iponatremia, se possibile.

Ai fini della corretta gestione del paziente iponatriemico è essenziale sapere che la velocità di correzione dell'iponatremia non deve essere troppo elevata.

L'iponatremia deve essere corretta per i rischi correlati (trattati nel capitolo 6), ma è altrettanto vero che una correzione troppo rapida sottopone il soggetto a danni gravi per comparsa di demielinizzazione osmotica.

7.1. Demielinizzazione osmotica

La demielinizzazione osmotica, detta anche mielinosi centrale pontina, si viene a creare in seguito ad una rapida correzione della sodiemia per meccanismi ancora non chiari e determina la comparsa di aree di demielinizzazione, prevalentemente a livello pontino.

Le complicanze di una correzione rapida in un paziente con iponatremia cronica sono state riconosciute per la prima volta negli anni '70. In seguito a studi sperimentali su animali di laboratorio, nei quali è stata indotta una iponatremia cronica, è risultato che nel gruppo avente iponatremia grave non corretta le lesioni non si sviluppavano⁵⁹.

Ciò ha dato conferma che la demielinizzazione è una complicanza derivante dalla rapidità della correzione e non dall'iposodiemia in sé.

Una condizione simile può instaurarsi anche in pazienti che sviluppano rapidamente ipernatremia acuta, come è stato dimostrato da altri studi condotti su animali con sodiemia normale in cui è stata indotta una ipersodiemia^{122,123}. Dal punto di vista sintomatologico correla con la comparsa di disartria, disfagia, paraparesi o tetraparesi, fino al coma.

Quindi è una complicanza che si sviluppa più frequentemente in quei soggetti con iponatremia cronica severa, nei quali i neuroni si sono adattati alla condizione di iponatremia¹²⁴.

Infatti l'adattamento neuronale, consistente nella capacità di eliminare osmoliti per ridurre la tendenza all'edema intracellulare, fa sì che le cellule abbiano difficoltà ad invertire i processi metabolici per recuperarli^{125,126}.

Infatti in modelli sperimentali è stato visto che le regioni cerebrali più lente a recuperare gli osmoliti sono quelle maggiormente interessate dalla comparsa di lesioni demielinizzanti¹²⁷.

Inoltre la presenza di uremia è protettiva nei confronti della demielinizzazione. Gli osmoliti cerebrali sono catturati più velocemente durante la correzione dell'iponatremia in animali uremici, piuttosto che in quelli non uremici¹²⁸.

Infine la rapida infusione di mio-inositolo, il principale osmolita perso durante l'adattamento osmotico, è protettivo nei confronti della demielinizzazione e della mortalità in ratti iponatremici¹²⁹.

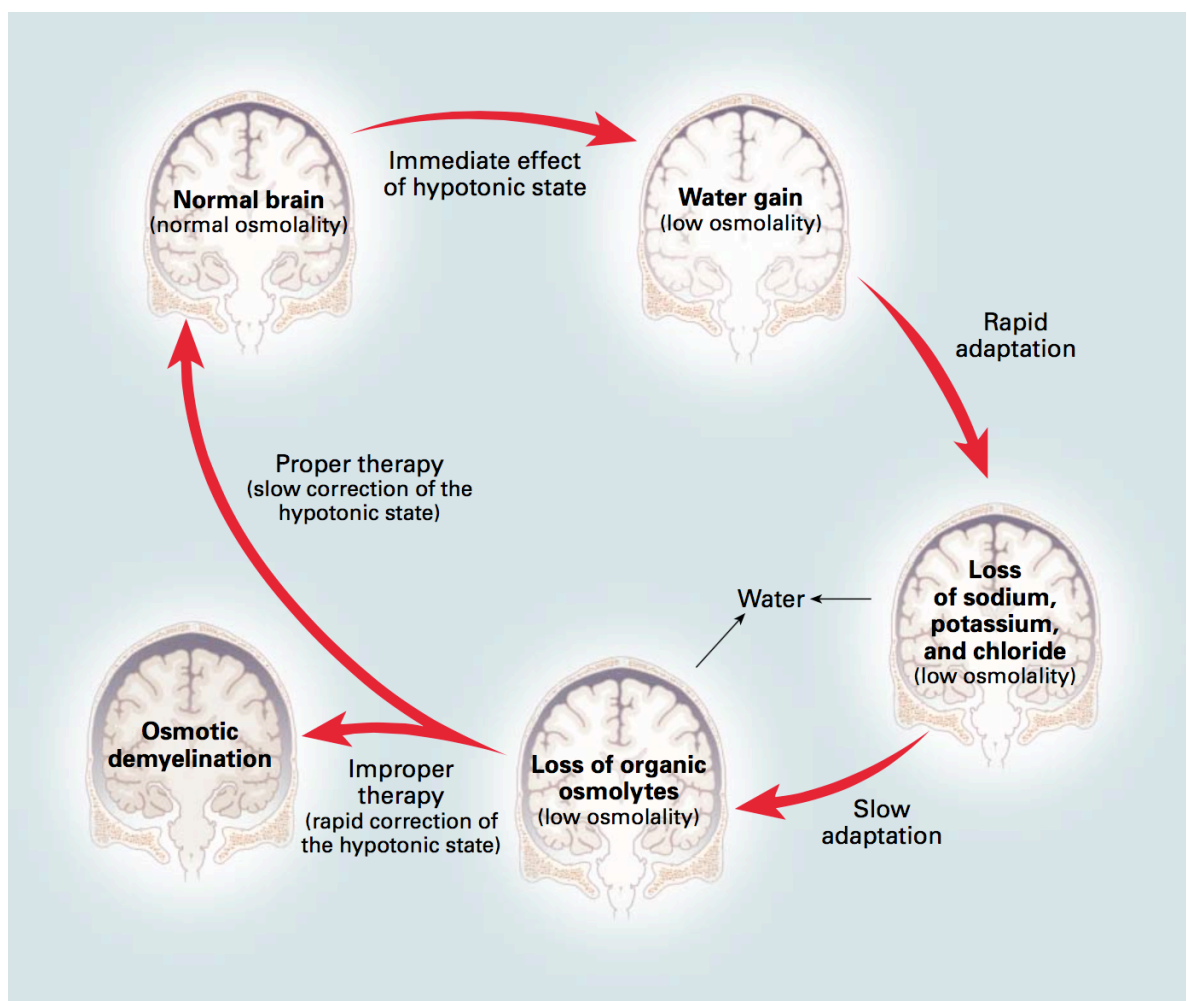


Fig. 9. Effects of Hyponatremia on the Brain and Adaptive Responses.
Tratta da Adrogué HJ MN. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1581-9¹³⁰.

7.2. Principi di trattamento

In genere la correzione dell'iponatremia avviene con somministrazione di sodio a pazienti depleti di volume, mentre si esegue un regime di restrizione di acqua nel paziente euvolemico o ipervolemico.

7.2.1. Deplezione vera di volume

In caso di deplezione vera di volume è indicata la somministrazione di NaCl per il trattamento dell'iponatremia.

Se il paziente è asintomatico e presenta solo un deficit lieve o moderato si può somministrare soluzione salina isotonica NaCl 0,9% per e.v. oppure NaCl + acqua per os.

Se il paziente ha una iponatremia sintomatica si somministra soluzione salina ipertonica NaCl 3% per e.v..

La soluzione ipertonica non è utilizzata nel paziente asintomatico in quanto si rischia di correggere troppo velocemente l'iponatremia e favorire l'insorgenza di demielinizzazione osmotica.

La quantità da somministrare può essere calcolata valutando il deficit di sodio attraverso la seguente formula:

$$\text{Deficit Na}^+ = 0,5 \times \text{peso corporeo in kg} \times (120 - [\text{Na}^+] \text{ plasmatico})$$

7.2.2. Stati edematosi

Nel paziente edematoso in cui il volume extracellulare è aumentato la terapia deve essere volta all'eliminazione dell'acqua in eccesso.

Viene pertanto instaurato un regime di restrizione idrica, ad eccezione del paziente con scompenso cardiaco in cui, data la riduzione del volume effettivo circolante, un minor apporto di acqua ridurrebbe ulteriormente la gittata cardiaca. In questo caso l'iponatremia se asintomatica non viene trattata, in caso contrario si preferisce utilizzare un diuretico dell'ansa associato a soluzione salina ipertonica.

7.2.3. Stati euvolemici

Le iponatremie euvolemiche sono rappresentate nella maggioranza dei casi dalla SIADH. Si attua generalmente una terapia in cui vengono associate la restrizione di acqua e la somministrazione di diuretici dell'ansa. In più se l'insorgenza è acuta si somministra soluzione salina ipertonica, mentre se è cronica il paziente viene sottoposto ad un regime dietetico ipersodico e iperproteico.

Nell'ambito della terapia dell'iponatremia ad oggi è disponibile una nuova categoria di farmaci, i vaptani. I vaptani sono una classe di farmaci antagonisti del recettore della vasopressina e sono gli unici agenti che promuovono l'escrezione di acqua libera bloccando direttamente il sito di legame dell'ADH al suo recettore a livello renale.

Essi hanno un importante ruolo nel trattamento dell'iponatremia euvolemica ed ipervolemica, infatti sono fortemente indicati in tutte le condizioni di persistente secrezione di ADH nonostante la bassa osmolarità plasmatica, quindi in pazienti con cirrosi, scompenso cardiaco e SIADH primitiva¹³¹.

7.2.4. Iponatremia acuta e cronica

La distinzione in iponatremia acuta e cronica, oltre alla differenza volemica, è molto importante ai fini del trattamento.

Iponatremia acuta

Si parla di iponatremia acuta quando insorge in un tempo inferiore alle 48 ore, presentandosi con sintomi neurologici allarmanti e rischio elevato di morte per erniazione cerebrale¹³².

Il deficit insorge in un breve lasso di tempo ed i neuroni non hanno modo di adattarsi alla riduzione dell'osmolalità plasmatica, con conseguente ingresso di acqua all'interno delle cellule, che vanno incontro ad edema.

Dal punto di vista sintomatologico correla con la comparsa dei sintomi dell'edema cerebrale acuto, che causa ipertensione endocranica e rischio di erniazione cerebrale.

Nell'iponatremia acuta il rischio maggiore è proprio quello dell'erniazione cerebrale, che appartiene quasi esclusivamente a pazienti con iposodiemia acuta, generalmente nelle prime 24h, o a pazienti con patologie intracraniche¹³³⁻¹³⁵.

Una review sulla letteratura a disposizione, seppur limitata, ha concluso che un incremento di 4-6 mEq/l del sodio plasmatico è sufficiente a far scomparire le più gravi manifestazioni dell'iponatremia acuta¹³⁵.

A conferma che l'incremento della concentrazione di sodio è capace di far recedere i danni provocati abbiamo evidenze riguardanti il trattamento con soluzione salina ipertonica di pazienti normonatriemici, sottoposti ad intervento neurochirurgico, che presentano edema cerebrale. Anche in questo caso l'incremento di 5 mEq/l della sodiemia ha fatto scomparire i segni di erniazione ed ha ridotto la pressione intracranica di circa il 50% nella prima ora¹³⁶.

Iponatremia cronica

L'iponatremia cronica è una condizione che si instaura in un tempo maggiore alle 48 ore.

I neuroni hanno tempo sufficiente per adattarsi alla riduzione dell'osmolalità plasmatica eliminando osmoliti così da evitare l'eccessivo ingresso di acqua e la conseguente comparsa di edema¹³⁷.

Questo comporta una sintomatologia più modesta e un rischio molto basso di comparsa di ipertensione endocranica e quindi di erniazione cerebrale¹³⁸.

Nell'iponatremia cronica grazie a sei diverse coorti di studi^{48,122,126,138-141} e tre review sulla letteratura svolte da tre diversi autori^{48,125,142} è stato concluso che in pazienti con iposodiemia cronica le sequele neurologiche sono associate ad una rapida velocità di correzione.

Negli ultimi venticinque anni c'è stato un consenso universale che una correzione > 25 mEq/l in 48h era eccessiva, ma più recentemente molti autori hanno decretato che il limite terapeutico è ancora troppo alto. Attualmente alcuni raccomandano un limite di 18 mEq/l al secondo giorno, contro un limite di 15-20 mEq/l in 48h^{130,134,143}.

L'incremento di 12 mEq/die era stato inizialmente proposto basandosi su review della letteratura e studi osservazionali sull'outcome di pazienti con iponatremia severa¹²⁵. Il medesimo limite è stato confermato anche da studi osservazionali svolti su 225 pazienti con $\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/l}$ ¹⁴¹. Tra questi sono stati identificati quattro pazienti con sindrome da demielinizzazione osmotica, che presentavano tutti una sodiemia iniziale $< 105 \text{ mEq/l}$ con ipokaliemia e la correzione avvenuta è stata $> 12 \text{ mEq/die}$; altri 118 pazienti corretti con livelli $< 12 \text{ mEq/die}$ non hanno presentato sequele neurologiche.

Ad ogni modo ci sono evidenze che suggeriscono che il limite di 12 mEq/die sia troppo alto, in particolare in pazienti con grave malnutrizione, alcolismo, patologia epatica avanzata, che hanno una maggiore suscettibilità allo sviluppo della demielinizzazione. Anche se in realtà queste condizioni predisponenti non sono presenti in un'alta percentuale di pazienti che poi sviluppano demielinizzazione.

Un altro studio prospettico eseguito su 184 pazienti con sodiemia $< 120 \text{ mEq/l}$ ha confermato che le sequele neurologiche sono correlate a una rapida correzione, ma dei 9 pazienti che le hanno presentate 3 hanno ricevuto una correzione pari a 12 mEq/die, 2 pari a 11 mEq/die ed 1 a 10 mEq/l.

Quindi sebbene ci siano delle evidenze per cui una correzione $< 3\text{-}4 \text{ mEq/die}$ può associarsi ad un incremento della mortalità nel paziente con iponatremia acuta o post-operatoria^{144,145}, non ci sono evidenze certe che una correzione $> 6 \text{ mEq/l}$ incrementi l'outcome nell'iponatremia acuta o cronica.

In conclusione alcuni autori suggeriscono che il limite massimo di correzione debba essere posto a 6-8 mEq/die¹⁴⁶, poiché i 6 mEq/l sembrano essere sufficienti anche in pazienti con gravi manifestazioni neurologiche. Nel paziente con iponatremia cronica è preferibile adottare un range di correzione di 4-8 mEq/die per quei pazienti con basso rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica, mentre è preferibile un range più basso, tra i 4-6 mEq/die per quelli ad alto rischio⁵⁹.

8. SCOPO DELLA TESI

Le iponatremie rappresentano il più comune squilibrio elettrolitico riscontrabile in tutti i pazienti ospedalizzati. Considerata l'ampia varietà di eziologie che portano allo sviluppo di iponatremie, parte del lavoro di tesi è stato quello di valutare l'epidemiologia delle iponatremie nel reparto di medicina d'urgenza.

Inoltre, per la rilevanza clinica che ha tale patologia nell'influenzare i tempi di degenza dei pazienti e il ruolo di specifiche terapie farmacologiche nello sviluppare tale patologia, questo lavoro di tesi ha correlato il tempo di degenza in pazienti a rischio di sviluppare iponatremie (quali i pazienti sottoposti a specifiche terapie farmacologiche) rispetto al tempo di degenza dei pazienti iponatriemici per altre cause.

9. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso il reparto di Medicina d'Urgenza Universitaria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

Il disegno sperimentale è quello di uno studio retrospettivo di coorte.

I pazienti corrispondenti ai criteri di reclutamento stabiliti sono stati individuati attraverso una ricerca effettuata nel data-base delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).

Il periodo di osservazione è compreso tra gennaio 2014 e agosto 2015. I pazienti sono stati selezionati in base alla presenza di una specifica diagnosi di dimissione: squilibri idroelettrolitici (sindrome ipoosmolale e/o iponatremia).

Abbiamo incluso in questo studio tutti quei pazienti, sia di sesso femminile sia di sesso maschile, che al momento del ricovero si presentavano un'iponatremia moderata o grave con valori di $\text{Na}^+ \leq 130 \text{ mEq/L}$. Altro criterio di inclusione è rappresentato dalla presenza, in questi pazienti, di sindrome ipoosmolale.

Abbiamo escluso da questo studio tutti quei pazienti che al momento del ricovero, benché iposodiemici, presentavano un'iponatremia lieve valori di $\text{Na}^+ > 130 \text{ mEq/L}$. Sono stati inoltre esclusi i pazienti che, pur avendo livelli plasmatici di Na^+ ridotti, presentavano una sindrome ipertonica o isotonica.

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
Pazienti con $\text{Na}^+ \leq 130 \text{ mEq/L}$	Pazienti con $\text{Na}^+ > 130 \text{ mEq/L}$
Pazienti con sindrome ipotonica	Pazienti con sindrome ipertonica
	Pazienti con sindrome isotonica

Tab. 1. Criteri di inclusione ed esclusione per lo studio statistico

Per ogni singolo paziente arruolato nello studio è stata analizzata la cartella clinica completa archiviata che include le comorbidità, la terapia domiciliare precedente all'ammissione in reparto, i risultati degli esami di laboratorio e la lettera di dimissione.

Sono state ricavate le seguenti informazioni:

- Dati anagrafici relativi al ricovero ed epidemiologici (sesso, età, precedenti ospedalizzazioni);
- Dati anamnestici (comorbidità presenti all'anamnesi patologica remota e anamnesi patologica prossima);
- Terapie farmacologiche in atto. In particolare, sono state ricercate le condizioni in cui l'utilizzo cronico di un farmaco avesse potuto contribuire alla genesi del disturbo causa del ricovero con particolare riguardo alla terapia diuretica, antipertensiva, psicotropa, anticonvulsivante e antitumorale;
- Esami ematochimici per valutare gli elettroliti plasmatici (in particolare Na^+ e K^+), l'osmolalità plasmatica, la creatininemia e l'azotemia.
- Esami delle urine mediante i quali è stato possibile valutare l'osmolalità urinaria e la sodiuria nelle 24 ore dei pazienti.

I valori degli esami ematochimici e urinari di nostro interesse sono stati rilevati per ogni singolo giorno di ospedalizzazione. In questo modo è stato possibile osservare l'andamento temporale del sodio dei singoli pazienti durante la degenza.

Infine sono stati valutati i giorni totali di degenza di ciascun paziente.

Tutti i pazienti arruolati, indipendentemente dallo scopo dello studio, sono stati trattati per la loro condizione di iponatremia, con soluzioni idroelettrolitiche, con vaptani o con sospensione di talune terapie, in relazione alla diversa eziologia e alla diversa velocità di insorgenza del quadro iposodiemico.

10. RISULTATI E DISCUSSIONI

L'analisi delle SDO ha evidenziato 43 pazienti, sia di sesso maschile sia di sesso femminile, che presentavano alla diagnosi di dimissione squilibrio elettrolitico (sindrome ipoosmolale e/o iponatremia). I pazienti inclusi in questo studio presentavano, al momento del ricovero, un'iponatremia moderata o severa ($\text{Na}^+ \leq 130$ mEq/L).

Il 34,48% (15 su 43) dei pazienti veniva ricoverato per iponatremia dovuta all'utilizzo di farmaci, il 32,56% sviluppava un'iposodiemia nell'ambito di patologie croniche quali scompenso cardiaco (16,28%, 7 su 43) e neoplasie (16,28%, 7 su 43).

I restanti pazienti venivano ricoverati per iponatremia sviluppatasi in seguito ad eventi acuti quali polmoniti 18,60% (8 su 43), accidenti cerebrali 6,98% (3 su 43) o altre cause acute 6,98% (3 su 43).

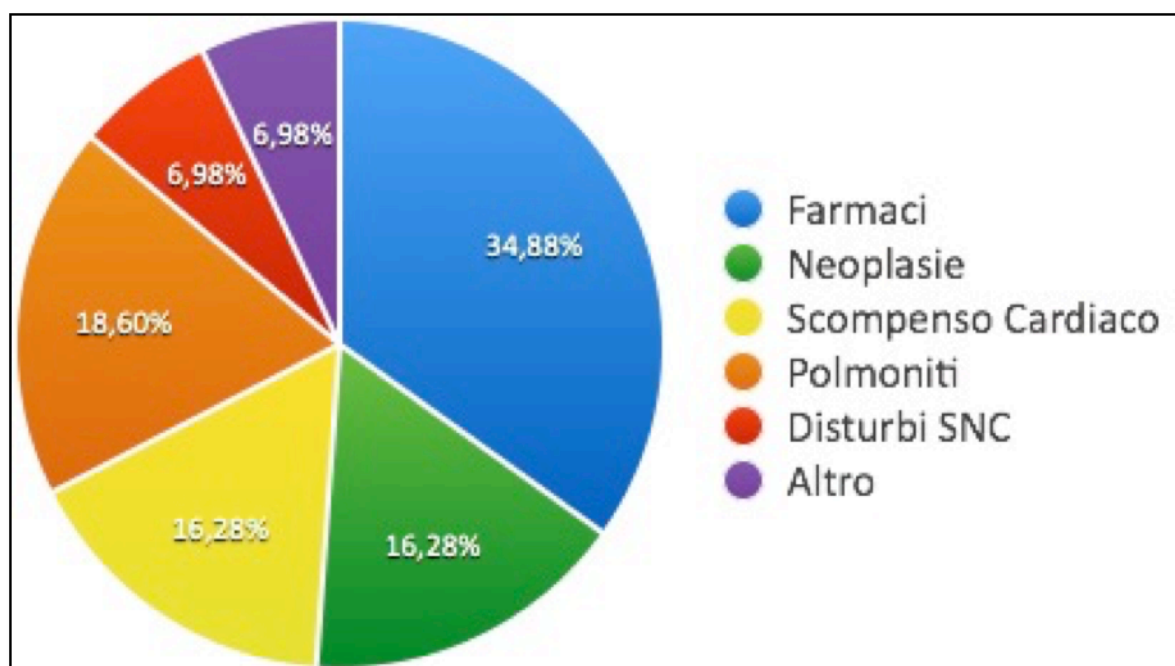


Fig. 10. Percentuale delle diverse cause di iponatremia riscontrate nel reparto di Medicina d'Urgenza Universitaria.

Il 33% dei pazienti arruolati presentava un evento acuto come causa dell'iponatremia. In questi pazienti, pertanto, non era possibile prevedere né monitorare lo sviluppo di iponatremia.

Il 67% dei pazienti presi in esame mostrava invece alcune comorbidità croniche o una terapia farmacologica domiciliare caratteristiche per lo sviluppo del quadro iposodiemico.

In questo gruppo di pazienti la riduzione della sodiemia era quindi prevedibile e monitorabile con un adeguato follow-up domiciliare.

Da ciò si evince che la maggior parte dei pazienti con iponatremia ricoverati nel reparto di Medicina d'Urgenza non presentava eventi acuti che da soli potessero giustificare il ricovero in ambiente medico.

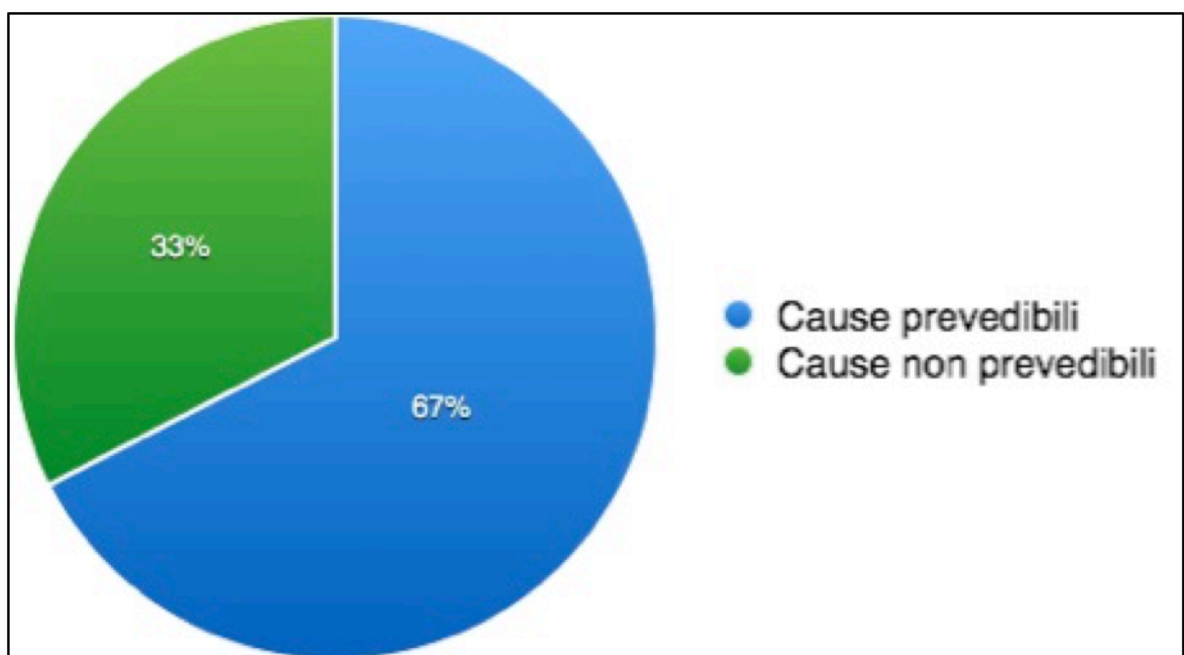


Fig. 11. Percentuale dei pazienti che hanno sviluppato iponatremia nell'ambito di quadri cronici o in seguito ad eventi acuti.

L'analisi dei tempi medi di degenza dei pazienti con questo squilibrio elettrolitico dimostra che i pazienti nei quali l'iposodiemia si era sviluppata nell'ambito di un quadro di malattia cronica o per terapia farmacologica domiciliare specifica avevano tempi di degenza maggiori ($5,93 \pm 0,42$ giorni di ospedalizzazione) rispetto ai pazienti iposodiemici che sviluppavano tale squilibrio in seguito ad eventi acuti ($4,43 \pm 0,35$ giorni di ospedalizzazione) come mostrato in tabella 2. La differenza tra i giorni di degenza dei due gruppi si è mostrata significativa con $t = 2,318$ e $p < 0,05$ ($p = 0,03$) (figura 12).

	Cause prevedibili	Cause non prevedibili
Media giorni degenza	5,93	4,43
Deviazione Standard	2,24	1,29
Errore Standard	0,42	0,35

Tab. 2. Giorni di degenza media.

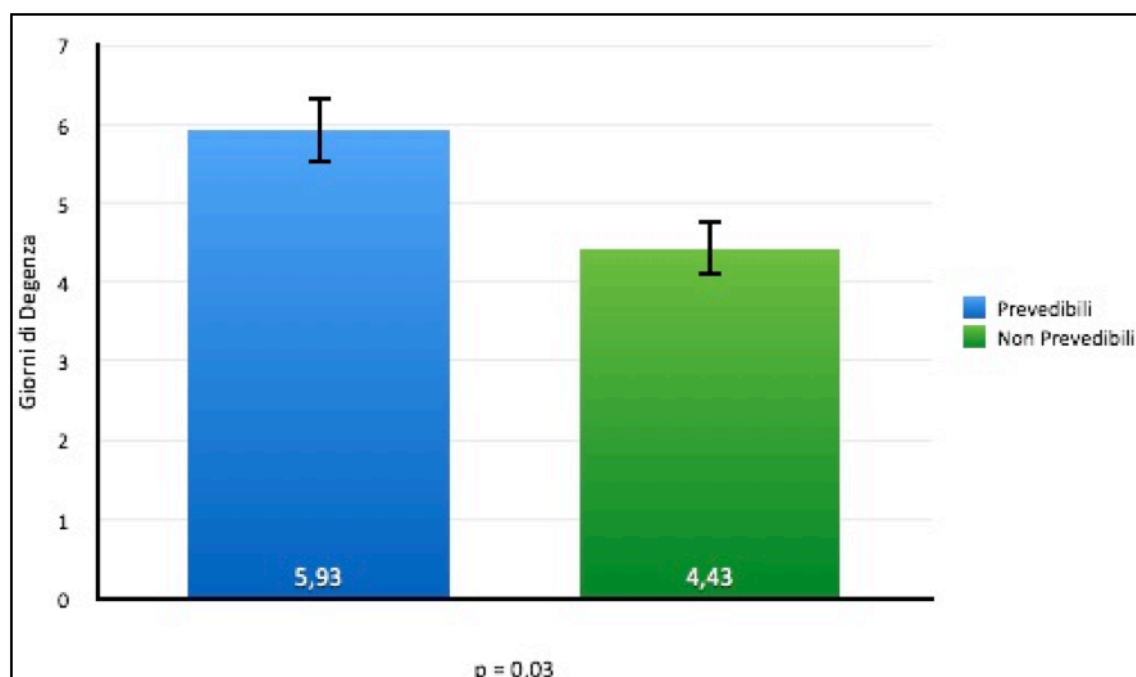


Fig. 12. Giorni di degenza media.

Considerando l'epidemiologia riscontrata e precedentemente descritta sono state analizzate le caratteristiche di quel gruppo di pazienti che presentavano iposodiemia

farmaco-indotta (34,48% del totale). In particolare abbiamo valutato i tempi di degenza medi di questi pazienti rispetto a tutti gli altri pazienti iposodiemici arruolati nello studio. Dall'analisi dei dati è emerso che i pazienti che avevano un'iponatremia conseguente all'uso di farmaci avevano tempi di ospedalizzazione maggiore rispetto agli altri pazienti iposodiemici (dato questo che si avvicina alla significatività con $t = 1,972$ e $p = 0,06$) come mostrato in tabella 3 e figura 13.

	Iponatremie farmaco-indotte	Iponatremie non farmaco-indotte
Media giorni di degenza	6,27	5,00
Deviazione standard	2,72	1,51
Errore Standard	0,70	0,29

Tab. 3. Giorni di degenza dei pazienti con iponatremia farmaco-indotta e con iponatremia non farmaco-indotta.

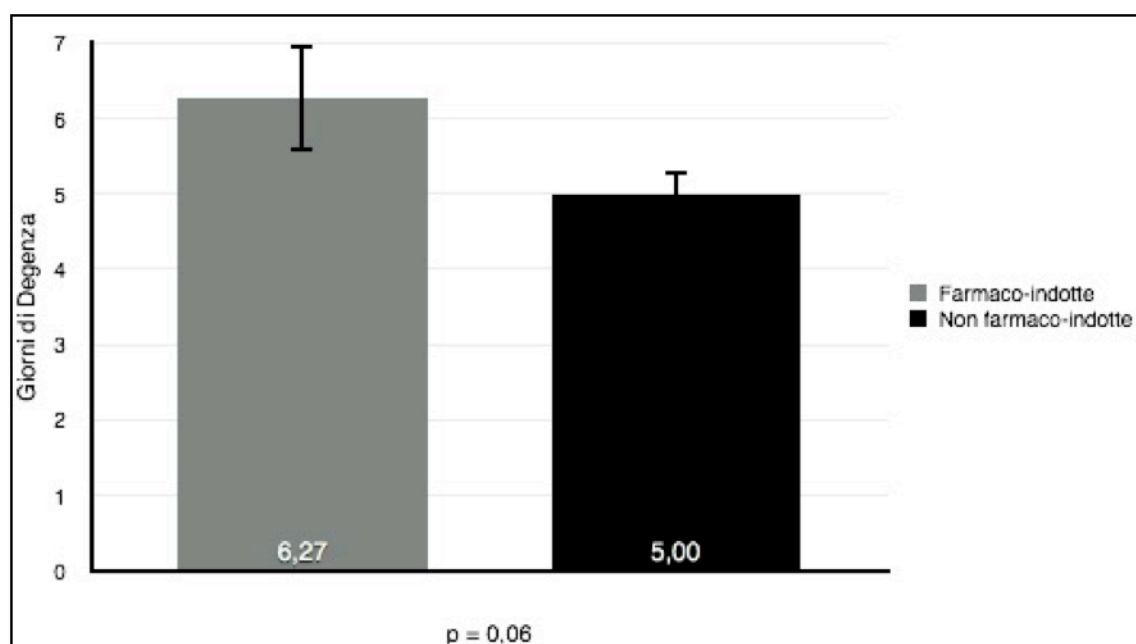


Fig. 13. Giorni di degenza dei pazienti con iponatremia farmaco-indotta e con iponatremia non farmaco-indotta.

Studiando la terapia farmacologica domiciliare nei pazienti che, in seguito alla terapia stessa, avevano sviluppato iponatremia è emerso che il 56,25% di questi pazienti (9 su

15) faceva terapia con farmaci psicotropi e antiepilettici e il 43,75% (6 su 15) faceva terapia diuretica.

La terapia con farmaci psicotropi e antiepilettici era rappresentata da farmaci antidepressivi (SSRI 2 pazienti), anticonvulsivanti (carbamazepina 2 pazienti e oxcarbamazepina 2 pazienti) e antipsicotici (clozapina 3 pazienti).

La terapia diuretica era rappresentata da diuretici dell'ansa (furosemide 3 pazienti) e da diuretici tiazidici (idroclorotiazide 4 pazienti).

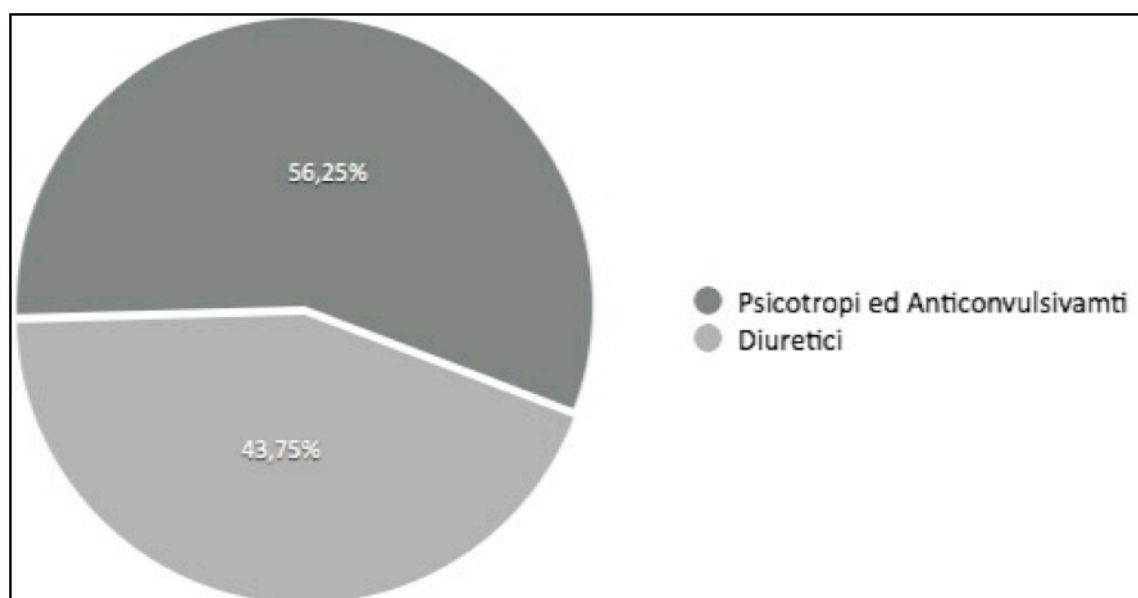


Fig. 14. Terapia domiciliare dei pazienti.

Andando a valutare l'impatto che queste due terapie potessero avere sui tempi medi di degenza si è visto che, mentre in un gruppo non aumentava in modo significativo il

tempo di ospedalizzazione dei pazienti, nell'altro gruppo invece si prolungava significativamente la degenza.

In particolare pazienti che facevano terapia diuretica avevano in media degenze più lunghe di tutti gli altri pazienti, tuttavia ciò non risulta essere un dato significativo ($t = 1,121$ e $p = 0,2707$) come mostrato in tabella 4 e figura 15.

	Terapia Diuretica	Iponatremie non farmaco-indotte
Media giorni di degenza	5,83	5,00
Deviazione standard	2,27	1,51
Errore Standard	0,93	0,29

Tab. 4. Tempi di degenza dei pazienti con iponatremia indotta da terapia diuretica e pazienti iponatriemici per altre cause.

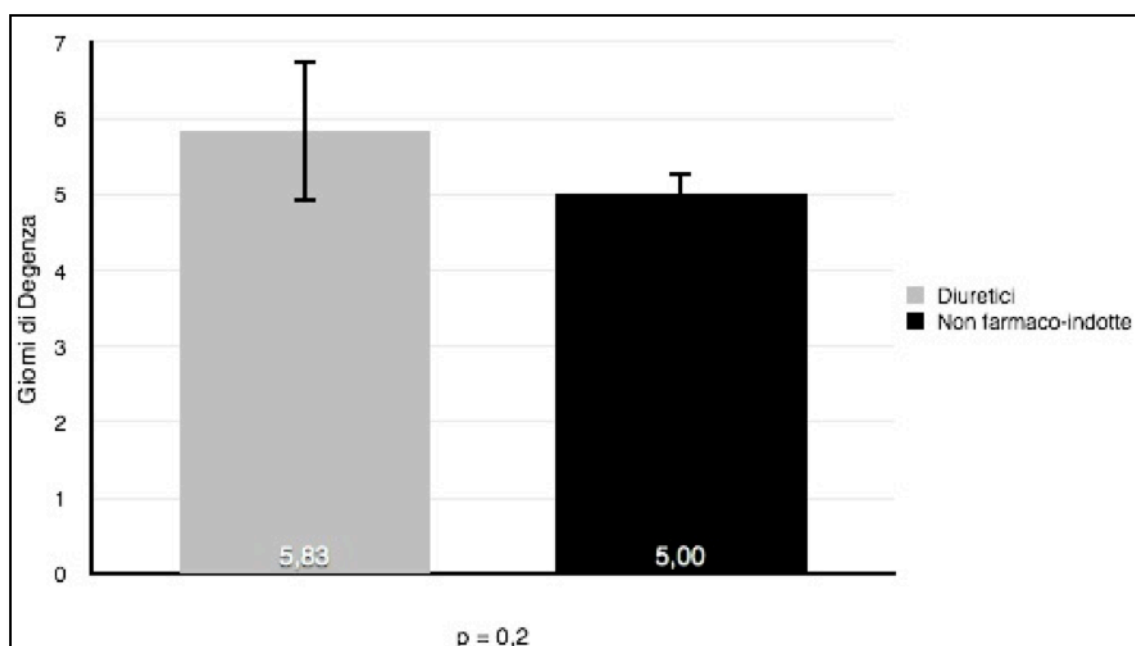


Fig. 15. Tempi di degenza dei pazienti con iponatremia indotta da terapia diuretica e pazienti iponatriemici per altre cause.

I pazienti che facevano terapia psicotropa ed anticonvulsivante avevano dei tempi medi di degenza maggiori rispetto agli altri pazienti iponatriemici. Tale differenza è risultata

invece essere significativa ($t = 2,096$ e $p = 0,0433$) come si evince dalla tabella 5 e dalla figura 16.

	Terapia Psicotropa ed Anticonvulsivante	Iponatremie non farmaco-indotte
Media giorni di degenza	6,65	5,00
Deviazione standard	2,95	1,51
Errore Standard	0,98	0,29

Tab. 5. Tempi di degenza dei pazienti con iponatremia indotta da terapia psichiatrica e pazienti iponatriemici per altre cause.

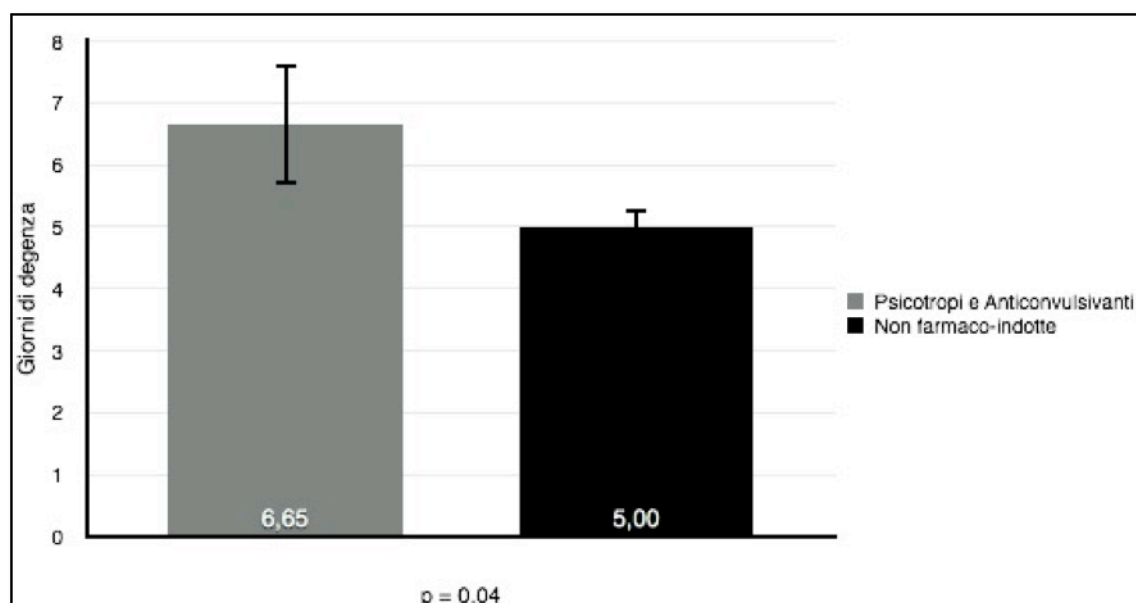


Fig. 16. Tempi di degenza dei pazienti con iponatremia indotta da terapia psichiatrica e pazienti iponatriemici per altre cause.

L'assunzione quotidiana della terapia psicotropa e/o anticonvulsivante risultava spesso autogestita dal paziente o chi per esso. Anche la terapia diuretica veniva modificata dal singolo in base all'aumento del peso corporeo o alla contrazione della diuresi.

L'utilizzo di tali terapie, in cronico, comporta molti rischi tra i quali i disturbi elettrolitici. Tali disturbi possono essere evidenziati con uno stretto monitoraggio territoriale e un follow-up degli elettroliti sierici e degli indici di funzionalità renale. Questi pazienti non erano opportunamente seguiti a livello territoriale e la terapia farmacologica domiciliare è stata sospesa o modificata durante il ricovero.

11. CONCLUSIONI

Le iponatremie rappresentano il maggior squilibrio elettrolitico presente nella popolazione. Tale condizione può essere asintomatica o sintomatica ma, indipendente dal quadro clinico, rappresenta un fattore predittivo negativo per comorbidità e mortalità. L'epidemiologia di tale squilibrio elettrolitico è vastissima tuttavia esistono comorbidità croniche nelle quali è prevedibile, da parte del medico, e quindi monitorabile lo sviluppo di questo quadro clinico. Allo stesso modo l'iponatremia è uno squilibrio elettrolitico che si verifica spesso come evento avverso all'utilizzo di molti farmaci.

Da questo studio si è evidenziato come le differenti cause di iponatremia, in particolare quelle che si sviluppano in concomitanza con particolari terapie farmacologiche, possano incidere sul tempo di degenza dei pazienti. Questo è dovuto ai diversi tempi di ripresa dei livelli plasmatici di sodio e alla differente emivita dei farmaci assunti nella terapia domiciliare.

Le degenze maggiori si verificano nei pazienti che presentano una anamnesi patologica remota e farmacologica caratteristica. In particolare l'evidenza maggiore si è verificata tra i pazienti che presentano un'iponatremia farmaco-indotta, soprattutto se vengono usati farmaci psicotropi ed anticonvulsivanti, rispetto a tutti gli altri pazienti iponatriemici.

Le terapie farmacologiche di questi pazienti sono state sospese, quando possibile, oppure modificate.

Questo studio, vista la ridotta casistica di cui dispone, vuole essere semplicemente uno studio pilota. Tuttavia quello su cui vorremmo riflettere è l'importanza del corretto follow-up dei pazienti da parte dei Medici di Medicina Generale e dei vari specialisti. Escludendo i casi acuti nei quali è ovviamente impensabile poter prevenire lo sviluppo di un quadro iponatriemico, negli altri pazienti, la maggioranza, i livelli sierici degli elettroliti sono monitorabili con esami ematochimici routinari eseguiti periodicamente a livello territoriale.

A conclusione di tutto ciò questo studio vuole evidenziare come un più accurato follow-up dei pazienti a rischio potrebbe ridurre il numero dei ricoveri inappropriati i quali hanno dimostrato anche tempi di degenza e impiego di risorse sanitarie maggiori.

12. BIBLIOGRAFIA

1. DR B. Clinical Physiology of Acid-base and Electrolyte Disorders. *McGraw-Hill Medical* 2000; (5 edizione).
2. Conti f B-MA, Battaglini PP, et al. Fisiologia Medica. *EdiErmes srl* 2010; 2(2 edizione).
3. Guyton AC HJ, et al. Textbook of medical physiology. *Elsevier Inc* 2006; (11).
4. Baumbach L SO. Renin release from different parts of rat afferent arterioles in vitro. *Am J Physiol* 1986; 251:F12.
5. Toffelmire EB SK, Corvol P, et al. Response of prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans: Studies using a direct immunoradiometric assay. *J Clin Invest* 1989; 83:679.
6. Kopp U DG. Interaction of renal beta-adrenoreceptors and prostaglandins in reflex renin release. *Am J Physiol* 1983; 244:F418.
7. Freeman RH DL, Villarcal D. Role of renal prostaglandins in the control of renin release. *Circ Res* 1984; 54:1.
8. Lorenz JN WH, Schnermann J, et al. Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am J Physiol* 1991; 260:F486.
9. Kotchen TA LR, Ott CE, et al. Effect of chloride on renal and blood pressure responses to sodium chloride. *Ann Intern Med* 1983; 98 (part 2):817.
10. Kifor I MT, Fallo F, et al. Potassium-stimulated angiotensin release from superfused adrenal capsules and enzymatically digested cells of the zona glomerulosa. *Endocrinology* 1991; 129:823.
11. Naftilan AJ ZW, Ingelfinger J, et al. Localization and differential regulation of angiotensinogen mRNA expression in the vessel wall. *J Clin Invest* 1991; 88:1300.
12. VJ D. Circulating versus local renin-angiotensin systems in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988; 77 (suppl I):I-4.
13. Stanton B PL, Deetjen H, et al. Independent effects of aldosterone and potassium on induction of potassium adaptation in rat kidney. *J Clin Invest* 1987; 79:198.
14. Garg LC KM, Burg MB. Mineralocorticoid effects on Na-K-ATPase in individual nephron segments. *Am J Physiol* 1981; 240:F536.
15. Schaffer JA HC. Regulation of Na⁺ channels in the cortical collecting duct by AVP and mineralocorticoids. *Kidney Int* 1992; 41:255.
16. Palliard M BM. Peptide hormone effects on urinary acidification and acid-base balance: PTH, ADH, and glucagon. *Am J Physiol* 1989; 256:F973.
17. Harris HW ZM, Hosselet C. Quantitation and topography of membrane proteins in highly water-permeable vesicles from ADH-stimulated toad bladder. *Am J Physiol* 1991; 261:C143.
18. Lencer WI BD, Ausiello D, Verkman AS. Endocytosis of water channels in rat kidney: Cell specificity and correlation with in vivo antidiuresis. *Am J Physiol* 1990; 259:C920.
19. EB V. Absorption and excretion of water: The antidiuretic hormone. *Lancet* 1946; 2:781.
20. Zimmerman EA ML-Y, Nilaver G. Anatomical basis of thirst and vasopressin secretion. *Kidney Int* 1987; 32 (suppl 21):S-14.
21. GL R. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int* 1987; 32 (suppl 21):S-20.
22. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2003; 35(11): 1495-9.

23. Leaf A MA. An antidiuretic mechanism not regulated by extracellular fluid tonicity. *J Clin Invest* 1952; 31:60.
24. Mattauer B RJ-L, Bichet D, et al. Sodium and water excretion abnormalities in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1986; 105:161.
25. PH B. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans *Am J Physiol* 1987; 253:R671.
26. GL R. Physiology of ADH secretion *Kidney Int* 1987; 32 (suppl 21):S-20.
27. Robinson AG RM, Evron WA, et al. Hyponatremia in rats induces downregulation of vasopressin synthesis. *J Clin Invest* 1990; 86:1023.
28. Anderson RJ CH-M, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102:164.
29. Upadhyay A JB, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119 (suppl 1):S30-S35.
30. Bettari L FM, Shaw LK, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure - an observation study from the Duke Databank for Cardiovascular Disease. *J Card Fail* 2012; 18: 74-81.
31. Gheorghiade M AW, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28:980-988.
32. Angeli P WF, Waston H, et al. Hyponatremia in cirrhosis: results of patient population survey. *Hepatology* 2006; 44:1535-1542.
33. Wald R JB, Price LL, et al. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170:294-302.
34. RC H. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003; 337:169-172.
35. Anderson RJ CH-M, Kluge R, et al. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102:164-168.
36. Miller M MJ, Rubenstein LZ. Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1410-1413.
37. Anderson RJ CH-M, Kluge R, et al. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and pathogenic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102:164-168.
38. Terzian C FE, Piotrowski ZH. Admission hyponatremia in the elderly: factors influencing prognosis. *J Gen Intern Med* 1994; 9:89-91.
39. Bennani SL AR, Zeggwagh AA, et al. Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care [French]. *Rev Med Interne* 2003; 24:224-229.
40. Chawla A SR, Nigwekar SU, et al. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:960-965.
41. Leung AA MF, Rogers SO Jr, et al. Preoperative hyponatremia and preoperative complications. *Arch Intern Med* 2012; 172:1474-1481.
42. Rennobog B MW, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119:71.
43. Gankam KF AC, Sattar L, et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008; 101:583-588.
44. Huda MS BA, Skagen K, et al. . Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. *Postgrad Med J* 2006; 82:216-219.

45. Fenske W MS, Blechschmidt A, et al. . Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med* 2010; 123:652-657.
46. RW. S. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1820-1832.
47. Kim GH LJ, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11): 2836-43.
48. Sonnenblick M FY, Rosin AJ. . Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103(2): 601-6.
49. Hix JK SS, Sterns RH. . Diuretic-associated hyponatremia. *Semin Nephrol* 2011; 31(6): 553- 66.
50. RW. S. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990; 113:155–159.
51. Lee WH PM. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73:257– 267.
52. Lee DS AP, Rouleau JL, Liu PP, Haimark D, Tu JV. . Pre- dicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290:2581– 2587.
53. VJ D. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987; 31:1402.
54. Mettauer B RJ-L, Bichet D, et al. Sodium and water excretion abnormalities in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1986; 105:161.
55. Dzau VJ PM, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure: relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984; 310:347.
56. Francis GC BC, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82:1724.
57. Ruf AE KW, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Vil- lamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11:336 –343.
58. Kovesdy CP LE, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation* 2012; 125(5): 677-84.
59. Verbalis JG GS, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. . Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126(10 Suppl 1): S1-42.
60. RW. S. Pathogenesis of sodium and water retention in high- output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1) [review]. *N Engl J Med* 1988; 319:1065–1072 [published correction appears in *N Engl J Med*. 1989;320:676].
61. LH. B. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1979; 301(10): 528-30.
62. Cogan E DM-F, Pepersack T, Abramow M. Natriuresis and atrial natriuretic factor secretion during inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 1988; 84:409.

63. Cooke CR TM, Walker WG. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Pathophysiologic mechanism in solute and volume regulation. *Medicine* 1979; 58: 240.
64. Leaf A BF, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by Pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest* 1953; 32:868.
65. Jaenike JR WC. The renal response to sustained administration of vasopressin and water in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:231.
66. Wolfson B MR, Davis LG, et al. Co-localization of corticotropin releasing factor and vasopressin in RNA in neurons after adrenalectomy. *Nature* 1985; 315:59.
67. Schmale H FS, Richter D. Vasopressin biosynthesis - From gene to peptide hormone. *Kidney Int* 1987; 32 (suppl 21): S-8.
68. H R. Glucocorticoid inhibition of neurohypophyseal vasopressin secretion. *Am J Physiol* 1987; 252:R635.
69. DeRubertis FR Jr MM, Bloom ME, et al. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med* 1971; 51:41.
70. Barlow ED DWH. Compulsive water drinking. *Q J Med* 1959; 28(110): 235-58.
71. Vieweg WV GL, Goldman F, Burtner BA, Hundley PL, Yank GR. . Abnormal diurnal weight gain among chronically psychotic patients compared to a control population. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78(2): 169-71.
72. Stuart CA NF, Lebovitz HE. . Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med* 1980; 303(19): 1078-82.
73. Crowley RK HO, O'Sullivan EP, Behan LA, Smith D, Agha A, et al. . Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73(4): 516-21.
74. Almond CS SA, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005; 352(15): 1550-6.
75. Hew-Butler T AJ, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, et al. . Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med* 2008; 18(2): 111-21.
76. T. N. Fluid replacement during marathon running. *Clin J Sport Med* 2003; 13(5): 309-18.
77. Hew-Butler T AC, Ayus JC, Dugas J, Meeuwisse W, Noakes T, et al. . Consensus statement of the 1st International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Cape Town, South Africa 2005. *Clin J Sport Med* 2005; 15(4): 208-13.
78. George Liamis M, Haralampos Milionis, MD, and Moses Elisaf, MD. A Review of Drug-Induced Hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases* 2008; Vol 52, No 1:pp 144-153.
79. Liamis G CD, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias N, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J Investig Med* 2007; 55:36-44.
80. A. S. Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol* 1999; 19:447-452.
81. Byatt CM MP, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *J R Soc Med* 1990; 83:704-708.

82. Sonnenblick M FY, Rosin AJ. Diuretic- induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103:601-606.
83. Clark BA SR, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1106-1111.
84. Johnston C W, Daley J, Spathis GS. Hyponatremia and osmotic demyelination syndrome: A review. *J R Soc Med* 1989; 82:479-483.
85. Friedman E SM, Halkin H, Farfel Z. Thiazide- induced hyponatremia. Reproducibility by single dose challenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1989; 110:24-30.
86. Movig KL LH, Lenderink AW, et al. . Association between antidepressant drugs and hyponatremia: A case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:363-369.
87. Jacob S SS. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1618-1622.
88. Illowsky BP K. Polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145:675-683.
89. Rao KJ MM, Moses A. Water intoxication and thioridazine (Mellaril). *Ann Intern Med* 1975; 82:61.
90. Kuz GM MA. Carbamazepine-induced hyponatremia: Assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1943-1946.
91. Holschmidt-Taschner B SM. Hyponatremia induced seizure during carbamazepine treatment. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8:51-53.
92. Dong X LI, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65:1976- 1978.
93. Ikeda K MH, Yasaka M, Oita J, Yamaguchi T. Valproate related syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)—A case report. *Rinsho Shinkeigaku* 1994; 34:911-913.
94. Robertson GL BN, Zolkowitz LJ. . Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone. *Arch Intern Med* 1973; 132:717-720.
95. Giaccone G DM, Ferrati P, et al. Disorders of serum electrolytes and renal function in patients treated with cis-platinum on an outpatient basis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21:433-437.
96. DeFronzo RA BH, Colvin M, Davis PJ. Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. Time course and relation to drug activation. *Ann Intern Med* 1973; 78:861-869.
97. T. B. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* 1996; 4:341-350.
98. Bressler RB HD. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985; 145:548-549.
99. Kadowaki T HR, Kajinuma H, Kuzuya N, Yoshida S. Chlorpropamide-induced hyponatremia: Incidence and risk factors. *Diabetes Care* 1983; 6:468-471.
100. Petersson I. Water intoxication associated with non steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Acta Med Scand* 1987; 221:221-228.
101. Van Amelsvoort T BR, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994; 35:181-188.
102. Ranieri P FS, Rozzini R, Trabucchi M. . Venlafaxine-induced reset osmostat syndrome: Case of a 79-year-old depressed woman. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997; 10:75-78.
103. JG. F. Water intoxication and oxytocin. *Br Med J* 1982; 285:243.

104. Humphries JE SH. Significant hyponatremia following DDAVP administration in a healthy adult. *Am J Hematol* 1993; 44:12-15.
105. Brewster UC PM. Proton pump inhibitors and the kidney: Critical review. *Clin Nephrol* 2007; 68:65-72.
106. Pollock AS AA. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. *Am J Physiol* 1980; 239(3): F195-205.
107. K. S. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3(1): 12-27.
108. AI. A. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; 314(24): 1529-35.
109. Arieff AI LF, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55(2): 121-9.
110. T. B. Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* 1990; 37(3): 1006-18.
111. Sterns RH TD, Herndon RM. . Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int* 1989; 35(1): 69-75.
112. Melton JE PC, Pettigrew KD, Cserr HF. Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia. *Am J Physiol* 1987; 252(4 Pt 2): F661-9.
113. Lien YH SJ, Chan L. . Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991; 88(1): 303-9.
114. Ayus JC WJ, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992; 117(11): 891-7.
115. Fraser CL KJ, Arieff AI, Rollin C, Sarnacki P, Norman D. Sex differences result in increased morbidity from hyponatremia in female rats. *Am J Physiol* 1989; 256(4 Pt 2): R880-5.
116. RW. S. Does 'asymptomatic hyponatremia' exist? *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(4): 185.
117. Renneboog B MW, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. . . ; . Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119(1): 71 e1-8.
118. Sandhu HS GE, DeVita MV, Panagopoulos G, Michelis MF. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(3): 733-7.
119. Hoorn EJ RF, van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, et al. . Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1822-8.
120. Verbalis JG BJ, Sugimara Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25:554-563.
121. Barsony J SY, Verbalis JG. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J Biol Chem* 2011; 286(12): 10864-75.
122. Odier C ND, Panisset M. . Central pontine and extrapontine myelinolysis: from epileptic and other manifestations to cognitive prognosis. *J Neurol* 2010; 257(7): 1176-80.

123. Soupart A PR, Namias B, Stenuit A, Perier O, Decaux G. . Brain myelinolysis following hypernatremia in rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55(1): 106-13.
124. Richard H. Sterns MD. Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction. *The new england journal of medicine* 2015; 372;1.
125. Sterns RH RJ, Schochet SS, Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314(24): 1535-42.
126. Sterns RH CJ, Silver SM, Cohen EP. . Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(8): 1522-30.
127. . LY. Role of organic osmolytes in myelinolysis. A topographic study in rats after rapid correction of hyponatremia. *J Clin Invest* 1995; 95(4): 1579-86.
128. Soupart A SS, Schroeder B, Sterns R, Decaux G. . Rapid (24-hour) reaccumulation of brain organic osmolytes (particularly myo-inositol) in azotemic rats after correction of chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(6): 1433-41.
129. Sterns RH SS. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 2006; 119(7 Suppl 1): S12-6.
130. Adroge HJ MN. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1581-9.
131. Leichner RW O-MD, Patel MB, Greenberg A. Role of vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(2): 364-76.
132. Sjoblom E HJ, Ludwigs U, Pirskanen R. . Fatal hyponatraemic brain oedema due to common gastroenteritis with accidental water intoxication. *Intensive Care Med* 1997; 23(3): 348-50.
133. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1581-9.
134. Sterns RH HJ, Silver S. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(5): 493-8.
135. Sterns RH NS, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009; 29(3): 282-99.
136. Koenig MA BM, Lewin JL, 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology* 2008; 70(13): 1023-9.
137. . VJ. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience* 2010; 168(4): 862-70.
138. RH. S. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987; 107(5): 656-64.
139. SJ. E. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM* 1995; 88(12): 905-9.
140. Tanneau RS HA, Rouhart F, Bourbigot B, Garo B, Mocquard Y, et al. . High incidence of neurologic complications following rapid correction of severe hyponatremia in polydipsic patients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(8): 349-54.
141. Vu T WR, Hamblin PS, Zajac J, Grossmann M. Patients presenting with severe hypotonic hyponatremia: etiological factors, assessment, and outcomes. *Hosp Pract* 2009; 37(1): 128-36.
142. Cluitmans FH MA. Management of severe hyponatremia: rapid or slow correction? *Am J Med* 1990; 88(2): 161-6.
143. Moritz ML AJ. 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2010; 25(1): 91-6.

144. Nzerue CM B-BH, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(5): 335-43.
145. Ayus JC AA. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA* 1999; 281(24): 2299-304.
146. Adroque HJ MN. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(7): 1140- 8.